UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951-1952

N° 22

ROLE DE LA RATE
dans la
GENÈSE DES THROMBOCYTES
et dans la
MATURATION DES MÉGACARYOCYTES

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

(Travail du Laboratoire de Clinique Médicale de l'Hôpital des Enfants)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 21 Décembre 1951

PAR

Denis Marc DUMAS

Certifié de Sérologie

né à LORIGNAC (Charente-Maritime), le 15 Mars 1922

Examinateurs de la Thèse

MM. FONTAN, professeur ..... *Président*

CREYX, professeur ..... *Juges*

LAUMONIER, agrégé ..... *Juges*

VERGER, agrégé ..... *Juges*

IMPRIMERIE - PAPETERIE

DULEAU & Cie

Rue A. Briand, CHATEAUNEUF (Charente)

1952

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951-1952

N° 22

ROLE DE LA RATE

dans la

GENÈSE DES THROMBOCYTES

et dans la

MATURATION DES MÉGACARYOCYTES

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

(Travail du Laboratoire de Clinique Médicale de l'Hôpital des Enfants)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 21 Décembre 1951

PAR

Denis Marc DUMAS

Certifié de Sérologie

né à LORIGNAC (Charente-Maritime), le 15 Mars 1922

Examinateurs de la Thèse

MM. FONTAN, professeur ..... *Président*

CREYX, professeur .....

LAUMONIER, agrégé ..... *Juges*

VERGER, agrégé .....

IMPRIMERIE - PAPETERIE

DULEAU & C^IE

Rue A. Briand, CHATEAUNEUF (Charente)

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyens Honoraires : M. DUPERIE, M. CHELLE.
Doyen : M. PORTMANN. — Assesseur : M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, DUPERIE, CHELLE

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	N...
id.	CREYX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
id.	MASSE.
Clinique d'accouchements	RIVIERE.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.
Anatomie pathol. et micros. cli.	DE GRAILLY.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie	MAYER.
Hygiène et clin. de la tuberculose	PIECHAUD.
Médecine légale et méd. du travail	DERVILLEE.
Electroradiol. et clin. d'élec. médic.	REBOUL
Chimie	N...
Matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Clin. méd. des malad. des enfants	FONTAN.

	MM.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.
Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Chimie biologique et médicale	TAYEAU.
Clinique des maladies infectieuses	N...
Physique méd. et pharmaceutique	PIFFAULT.
Méd. col. et clin. mal. exotiques	BONNIN.
Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Clin. des mal. des voies urinaires	DARGET.
Clin. mal. nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET.
Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU.
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Thérapeutique	BROUSTET.

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. MESNARD (Pharmacien).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie).
M. BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Bactériologie	MOUSTARDIER.

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER.
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX.

AGREGES EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	SARIC.
id.	DUBARRY.
id.	TRAISSAC.
id.	BERGOUIGNAN.
id.	LENG-LEVY.
Chirurgie générale	POUYANNE.
id.	LAUMONIER.
id.	CHAVANNAZ.
Obstétrique	MAHON.
id.	CHASTRUSSE.

	MM.
Ophtalmologie	BESSIERE.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Médecine légale et méd. du travail	L'EPEE.
Electro-radiologie	LACHAPELE.
Odonto-stomatologie	MARONNAUD.
Urologie	LANGE.

COURS COMPLEMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	DUFOUR.
Accouchements	CHASTRUSSE.
Puériculture	VERGER et PERY.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
id.	COUSTOU.
Anatomie	RIGAUD.
Chimie minérale	BABIN.
Cryptogamie	LAUBIE.

	MM.
Pharmacie galénique	MESNARD.
Organographie et physiol. végétale	TEMPERE.
Chimie biologique	NEUZIL.
Pathologie chirurgicale	LAUMONNIER.
id	VILLAR.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER.
Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA COUSINE Berthe VIEUILLE

Qui a su diriger mes premières études.

Qu'elle soit toujours pour moi l'exemple du devoir.

A MA MÈRE - A MON PÈRE

Dont la vie de labeur et de sacrifice m'est un exemple.

Bien faible témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.

A MES GRANDS-PARENTS

A MA FEMME ET A MA FILLE

Avec toute ma tendresse.

A MON FRÈRE

Pour l'affection qui nous unit.

A MES BEAUX-PARENTS ET A TOUTE MA FAMILLE

Au Docteur André MAZERAT

En témoignage de notre profonde amitié.

A Monsieur le Docteur J. PEU DUVALLON

Ancien Chirurgien des Hôpitaux Coloniaux

A Monsieur R. NIAUSSAT

Docteur en Pharmacie

Hommage de respectueuse reconnaissance pour le sympathique accueil que nous avons toujours trouvé auprès d'eux.

A Mademoiselle A. VIVIEN

Aux côtés de qui nous avons travaillé pendant deux années.

MEIS ET AMICIS

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A Monsieur le Docteur J. BENTEGEAT

Ancien Chef de Clinique Médicale Infantile à la Faculté
Assistant de Biologie des Hôpitaux
Croix de Guerre

Vous nous avez initié aux secrets de l'hématologie et nous avons toujours trouvé auprès de vous un accueil des plus cordiaux.

Bien faible témoignage de notre reconnaissance.

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur agrégé P. VERGER

Médecin des Hôpitaux

Officier d'Académie

Vous nous avez inspiré le sujet de cette thèse et vous nous avez guidé de vos précieux conseils

Qu'il nous soit permis de vous exprimer ici nos sentiments de respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur agrégé LAUMONIER

Chirurgien des Hôpitaux

Officier d'Académie

Monsieur le Professeur CREYX

Professeur de Clinique Médicale

Médecin des Hôpitaux

Officier de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre

Officier de l'Instruction Publique

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FONTAN

Professeur de Clinique Médicale des maladies des Enfants
Médecin des Hôpitaux
Officier de l'Instruction Publique

Pour le très grand honneur que vous nous avez fait d'accepter la présidence de cette thèse et en témoignage de notre vive gratitude

ROLE DE LA RATE
DANS LA GENÈSE DES THROMBOCYTES
ET DANS LA MATURATION DES MÉGACARYOCYTES

(Étude expérimentale)

INTRODUCTION

En octobre 1949, M. le Professeur agrégé Verger nous invitait à continuer un travail qui, l'année précédente, avait servi de sujet de thèse à un de nos camarades : le docteur Pierre Martin, qui a étudié les plaquettes et les mégacaryocytes dans divers syndromes hémorragiques.

Notre prédécesseur a cité une phrase de Revol que nous jugeons utile de rappeler ici : « Grâce à une étude expérimentale persévérante, il est possible qu'un jour on arrive à voir clair dans ce chaos des syndromes hémogéniques et à édicter des règles thérapeutiques précises ».

Si l'étude expérimentale des purpuras thrombopéniques a fait couler beaucoup d'encre à l'étranger et principalement en Amérique, il semble qu'il y ait eu, à notre connaissance, peu de chercheurs en France qui se soient engagés dans cette voie. Nous avons donc pensé qu'il serait intéressant d'entreprendre un tel travail, non pas avec l'espoir d'arriver à des conclusions précises qui nous permettraient d'être les premiers à établir une thérapeutique sûre et efficace du purpura thrombopénique, mais en pensant que cette étude pourrait intéresser d'autres chercheurs qui trouveraient ici certains détails capables, peut-être, de faciliter leur tâche. En effet, après une année de travail, nous

ERRATA : *Lire*
Page 12 : La genèse
» 29 : Quantité
» 32 : Numérations
» 71 : De glande thyroïde, d'utérus
» 96 : (Page 69)

nous apercevons que nos efforts ont été insuffisants et qu'il reste encore bien des obscurités.

Nous nous proposons d'étudier le rôle de la splénectomie et le rôle des extraits de rate dans le genèse des plaquettes et dans la maturation des mégacaryocytes. Nous ne faisons que reprendre les travaux que de nombreux auteurs ont déjà publiés; mais les résultats ont été si divergents que nous avons voulu nous rendre compte nous-même de ceux que nous pourrions confirmer ou infirmer.

Après une revue de la littérature, nous exposerons nos méthodes et nos résultats, ensuite, nous nous efforcerons de tirer quelques conclusions.

MYÉLOGRAMMES ET MÉGACARYOGRAMMES CHEZ DES ENFANTS NORMAUX

Avant d'aborder le sujet principal de notre étude, nous établirons quelques myélogrammes et mégacaryogrämmes d'enfants normaux. Nous savons que notre camarade Pierre Martin a, l'année dernière, établi un mégacaryogramme normal, mais les variations quantitatives et qualitatives des mégacaryocytes, suivant les auteurs, sont si grandes, qu'on ne regrettera jamais d'ajouter un petit complément à ce qui a déjà été fait : plus les examens seront nombreux, plus la moyenne des chiffres sera exacte.

Nous renvoyons nos lecteurs au rapport publié par P. Verger, J. Bentégeat et P. Martin pour prendre connaissance avec ces chiffres. On y trouvera également une étude détaillée des différents éléments de la lignée mégacaryocytaire et nous nous contenterons ici d'exposer, dans deux tableaux, les chiffres que nous avons trouvés après examen de huit enfants normaux.

Ces enfants sont, bien entendu, des malades de l'Hôpital, mais nous avons choisi ceux dont l'état pathologique ne pouvait avoir aucune influence sur le comportement de la moelle osseuse.

Nous remercions bien vivement M. le Professeur Fontan d'avoir voulu mettre les malades de son service à notre disposition.

Nos résultats sont différents de ceux de Martin dans le sens *d'un nombre légèrement plus élevé et nous observons des chiffres parfois élevés, maximum* 1.410 (*un cas*), *indépendamment de l'âge des sujets; dans trois cas sur sept, on trouve nettement plus que Martin.*

Pour les mégacaryoblastes, nous avons trouvé un chiffre plus bas que Martin. En revanche, nous trouvons un chif-

fre de promégacaryocytes plus élevé et il est possible que nos résultats diffèrent surtout par l'interprétation différente dans la classification des formes jeunes.

Nous avons trouvé, dans deux cas, un nombre de mégacaryocytes à formations plaquettaires particulièrement faible. Nous regrettons de ne pas avoir pu suivre les mégacaryogrammes de ces enfants. *Dans l'ensemble, nous notons un chiffre plus bas que celui de Martin ou de Dreyfus et Soulier et qui se rapproche de la moyenne trouvée par Revol et Morel.*

Ces divergences, qui ne sont peut-être pas dues seulement au hasard de quelques cas examinés, soulignent qu'un facteur personnel intervient dans ces appréciations et que, seules peuvent être tenues pour significatives des modifications importantes, notées à la fois sur le chiffre total des mégacaryocytes et sur la proportion des éléments observés aux différents stades d'évolution.

Mégacaryogrammes d'Enfants Normaux

ENFANTS N°	Age	Méga-caryoblastes	Promégacaryocytes	Mégacaryocytes granuleux	Promégac. à form. plaquett.	Mégac. Mûrs à form. plaquett.	Asynchronisme de maturation	Nombre de Mégacaryocytes
		o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	
1	9	»	34	58	2	6	»	1140
2	2	»	22	70	2	4	2	890
3	2	»	26	60	4	10	»	970
4	8	»	26	34	8	32	»	1410
5	7	»	28	50	6	14	2	860
6	15	2	12	62	4	20	»	1010
7	3	»	8	50	4	38	»	630
8	4	4	18	58	2	18	»	520

MYÉLOGRAMMES D'ENFANTS NORMAUX

ENFANTS N°	Age	Polynucléaires Neutrophiles	Polynucléaires Eosinophiles	Polynucléaires Basophiles	Monocytes	Lymphocytes	Hémohistioblastes	Hémocytoblastes	Myéloblastes	Promyélocytes	Myélocytes Neutrophiles	Myélocytes Eosinophiles	Myélocytes Basophiles	Métamyélocytes	Proérythroblastes	Macroblastes Basophiles	Macroblastes Polychromatophiles	Macroblastes Orthochromatiques	Normoblastes Basophiles	Normoblastes Polychromatophiles	Normoblastes Orthochromatiques	Plasmocytes	Rapport $\frac{G}{E}$
		o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	
I	9	37	2	»	»	»	»	0,5	2	1,5	10,5	2,5	»	6	1	3	1,5	»	7,5	11	13,5	0,5	1,6
II	2	16	4	»	1	7	»	»	»	»	32	7	»	11	»	»	»	»	2	3	17	»	3,2
III	2	20	1,5	»	1,5	10,5	»	1	0,5	1	18	5	»	12	0,5	1,5	»	»	9,5	6	11,5	»	1,8
IV	8	35	3	»	1	6	1	»	»	1	19	5	»	5	»	2	1	3	1	11	5	»	2,9
V	7	30	2	»	3	6	0,5	»	»	2	20	4	»	10	0,5	2	1	»	5	9	3	0,5	3,3
VI	15	36	2	»	5,5	6	0,5	0,5	0,5	5,5	12	5	»	6	0,5	2,5	5	»	2	2	6,5	0,5	3,6
VII	3	26	2	0,5	1	7	»	»	0,5	1	27	»	0,5	9,5	0,5	1,5	1	»	5	8	9	»	2,6
VIII	4	22	4	»	2,5	6	»	0,5	»	1,5	22	0,5	»	12	»	2	1	2	6	6	12	»	2,1

PREMIÈRE PARTIE

SPLÉNECTOMIE ET THROMBOCYTOSE EXPÉRIMENTALE

Chapitre Premier

MÉGACARYOCYTES ET PLAQUETTES

« Ces "géants" de la moelle osseuse qui donnent naissance à ces "nains" du sang».

(Ramon)

La découverte de Wright en 1906, à savoir que les mégacaryocytes de la moelle osseuse sont la seule source des vrais thrombocytes, a été confirmée de nouveau, à la fois cliniquement et expérimentalement, par nombre de chercheurs.

Sans vouloir nous étendre sur les diverses théories de la genèse des plaquettes (celles-ci ont été exposées dans la thèse de P. Martin), rappelons seulement quelques faits :

Wright, Bunting, Smith ont énoncé que les plaquettes se formeraient à partir de *bourgeons intra-vasculaires* des mégacaryocytes; plus tard, Ogata (1912), Seeliger et Frank (1925) décrivent une *formation de plaquettes,* non plus par bourgeons intra-vasculaires, mais à partir de la bordure du protoplasma dans son ensemble; puis, Willi (1935), Rohr et Koller (1936) admettent en plus une origine nucléaire, soit par bourgeonnement (Willi), soit par éclatement (Rohr et Koller) du noyau des mégacaryocytes.

Signalons enfin que certains auteurs n'admettent pas la théorie de Wright. Ainsi, Schiling faisait naître les pla-

quettes à partir des noyaux des globules rouges nucléés (théorie abandonnée à l'heure actuelle). Mosen, Lœwigt, Aynaud, Le Sourd et Pagniez leur attribuent une origine endothéliale. Enfin, Paul Chevallier et son élève Fiehrer se rangent à l'opinion de Brown en fixant l'origine des thrombocytes à partir des monocytes.

Rappelons, en outre, que Revol a montré que des modifications des mégacaryocytes accompagnaient l'augmentation des plaquettes sanguines après splénectomie, pour admettre avec lui la théorie de Wright, car elle se trouve ainsi être celle qui satisfait le plus notre esprit.

Chapitre II

RATE ET PLAQUETTES

En 1915, dans une étude d'anémie aplastique au cours de laquelle il observa une thrombopénie essentielle, Frank, croyant que la rate inhibait la fonction de la moelle osseuse, pensa que celle-ci serait activée par ablation de la rate.

Frank supposa alors que la thrombopénie essentielle pouvait être due à un défaut des mégacaryocytes conduisant à une baisse de production des plaquettes.

Par contre, en 1916, Kaznelson pensait que cette même maladie n'était pas le résultat d'une fonction endommagée de la moelle osseuse, mais que les plaquettes sanguines étaient détruites par une rate morbide; et il postula que la thrombocytopénie était due à une thrombocytolyse par fonction anormale de la rate. Kaznelson confirma son point de vue en rapportant le premier cas de purpura thrombopénique traité, avec succès, par splénectomie.

Dameshek, en 1946, cita les derniers travaux de Frank (1925), qui nota, dans les mégacaryocytes, une granularité diminuée et une diminution de la production des plaquettes à partir des mégacaryocytes.

Dameshek trouva lui-même, dans le purpura thrombopénique :

1° une augmentation des mégacaryocytes avec un pourcentage élevé des formes jeunes;

2° des changements morphologiques des mégacaryocytes : perte de la granularité;

3° une diminution du pourcentage des mégacaryocytes à formations plaquettaires.

D'autres auteurs, Gerlach (1930), Lawrence et Knutti (1934), Nickerson et Sunderland (1935), Smincke (1930), Seeliger (1924), ont trouvé des caractères anormaux des mégacaryocytes dans le purpura thrombopénique.

Par contre, Wiseman, Doan et Wilson (1940) déclarent que des études de moelle sternale ont révélé « un nombre normal de mégacaryocytes apparaissant normaux » dans des cas de purpura thrombocytopénique.

Des travaux récents sont venus confirmer ceux de Dameshek et poser l'indication de la splénectomie : le mégacaryogramme est exigé avant toute splénectomie.

Tous les cas de purpura thrombopénique essentiel suivis à l'Hôpital des Enfants, dans le service de M. le Professeur Fontan, présentaient une formule typique. Nous nous permettons d'ailleurs de citer ici les examens que nous avons pratiqués, au mois de septembre 1951, chez une jeune enfant vue à la consultation de M. le Professeur Verger et atteinte de purpura thrombopénique essentiel. Nous lui avons trouvé seulement 40.000 plaquettes. La numération des mégacaryocytes a donné un chiffre très élevé : 2.440 pour un million d'éléments nucléés, et le mégacaryogramme donne un exemple de cette formule-type :

4 mégacaryoblastes,
8 promégacaryocytes,
82 mégac. granuleux,
6 mégac. à form. plaq.

Chapitre III

SPLÉNECTOMIE EN CLINIQUE

Nous avons vu que Kaznelson fut le premier, en 1916, à traiter un cas de purpura thrombopénique par les moyens de la splénectomie. Il obtint des résultats immédiats et brillants : cessation des signes cliniques et augmentation des plaquettes.

En 1917, Hess remarqua que la splénectomie donnait, chez l'homme, une augmentation des plaquettes dans le sang circulant.

Une observation semblable a été faite par Crawford, en 1924, dans un cas d'ictère achlorurique.

Nombreux sont les auteurs citant des cas de purpura thrombopénique traités par splénectomie.

Brill et Rosenthal (1923) donnent les résultats ainsi obtenus dans dix-sept cas de thrombopénie essentielle. Ces résultats sont les suivants :

1° crise plaquettaire sanguine avec un chiffre qui passe de 25.000 à 1.500.000;

2° retour des plaquettes à leur niveau antérieur dans un temps variant de quelques jours à quelques semaines après splénectomie.

Ils en ont tiré la conclusion que « la rate ne fonctionne pas en inhibant l'activité des mégacaryocytes dans la production des plaquettes, même bien que la splénectomie soit suivie de leur augmentation passagère dans le sang circulant, parce que ces plaquettes retournent rapidement à leur taux diminué ou même à un niveau plus bas ».

Ces auteurs admettent donc plutôt la théorie de Kaznelson, en considérant la rate comme un foyer destructeur des plaquettes.

C'est également l'opinion de Galloway qui, en 1931, rapporte trois cas d'anémie aplastique avec thrombopénie traités par splénectomie et qui lui ont permis de conclure que :

1° l'ablation de la rate conduit à une grande augmentation immédiate du nombre des plaquettes du sang circulant. Elles atteignent leur maximum le onzième jour; ensuite elles diminuent mais restent encore très au-dessus du niveau pré-opératoire, même douze et vingt et un mois après ;

2° les plaquettes qui entrent dans la rate par l'artère splénique sont plus nombreuses que celles qui en sortent par la veine splénique;

3° « les observations suggèrent que la rate est un important endroit de destruction plaquettaire ».

Mais d'autres auteurs, au contraire, interprètent le rôle de la rate comme inhibiteur de la mâturation des mégacaryocytes et se rangent alors à l'opinion de Frank.

Limarzi et Schleicher (1940), dans des cas de purpura thrombopénique essentiel traités par splénectomie, ont trouvé une augmentation des plaquettes après l'intervention et la disparition de l'hypoplasie et des anomalies des mégacaryocytes. Le point de vue que le purpura thrombopénique essentiel est une maladie due à un défaut de la maturation des mégacaryocytes leur paraît séduisant : d'après eux, la splénectomie enlève un facteur qui inhibe la maturation.

De son côté, Valentine (1947) traita trois cas de purpura thrombopénique idiopathique par splénectomie. Il nota :

— dans le premier cas, une augmentation des plaquettes avec un maximum au quatrième jour et cette augmentation ne fut que passagère; le nombre de mégacaryocytes à formations plaquettaires était passé de 15 à 70 %;

— dans le deuxième cas, une augmentation des plaquettes quarante-huit heures après splénectomie, avec un maxi-

mum le septième jour, puis retour à la normale. Les mégacaryocytes à formations plaquettaires passèrent de 16 à 83 %;

— dans le troisième cas, une augmentation cinq heures après l'opération, avec maximum le quatrième jour, et retour à la normale. Hausse des mégacaryocytes à formations plaquettaires de 33 à 58 %.

Après cela, Valentine conclut que le purpura thrombopénique idiopathique est, au moins en partie, le résultat de l'action inhibitrice dans la moelle de quelque substance élaborée par la rate.

A l'appui de cette théorie, Troland et Lee (1940), Hobson et Witts (1940), Otenasek et Lee (1942) ont prouvé que des injections d'extraits de rate provenant de cas de purpura thrombopénique idiopathique sont capables d'occasionner temporairement une *thrombopénie* chez les animaux.

Nous pouvons alors penser que, si cette substance (« *thrombocytopen* » des Américains) représente une sécrétion interne de la rate, des concentrations de cette fraction de rates normales seraient capables de produire un effet semblable chez les animaux. Nous verrons, dans la deuxième partie de ce travail, ce que nous pouvons en penser.

Nous voyons donc que les auteurs ne sont pas plus d'accord sur le rôle de la rate dans la thrombopénie que sur le rôle des mégacaryocytes dans la genèse des plaquettes. Et nous terminerons ce chapitre en citant d'une part un travail de Hemmler et d'autre part celui de Revol et Morel qui ont également étudié la question.

Hemmler remarqua que, dans la thrombopénie essentielle, l'augmentation des éléments jeunes par rapport aux mégacaryocytes mûrs est nette : il s'agit donc d'une *déviation à gauche,* d'une inhibition de la maturation. Etant donné ce trouble de la maturation des mégacaryocytes, il n'est pas étonnant, dit Hemmler, qu'une thrombopénie sanguine se manifeste, provoquée par le manque de produc-

tion de plaquettes au niveau de la moelle. Faut-il admettre en plus une destruction accrue de thrombocytes dans la rate ? ajoute Hemmler. Si Rohr, par exemple, tout en constatant une inhibition de la maturation des mégacaryocytes, invoque une thrombocytolyse splénique exagérée, c'est qu'il a trouvé un amas de thrombocytes dans une préparation obtenue après ponction de la rate, alors que le sang ne contenait que de très rares plaquettes. D'autre part, cet auteur estime qu'on ne peut expliquer la brusque ascension du nombre des plaquettes après splénectomie, par une rapide régulation de la maturation des mégacaryocytes, mais plutôt par la suppression de la rate, foyer de destruction des thrombocytes.

Par contre, Hemmler rapporte que, dans trois cas de thrombopénie essentielle où une splénectomie a été pratiquée, il ne trouva aucun thrombocyte sur de nombreux frottis et coupes de rates purpuriques. Il pensa donc qu'une destruction exagérée des plaquettes pouvait parfaitement bien être due à une régulation de la maturation des mégacaryocytes. Il remarqua, en effet, une notable différence entre les mégacaryogrammes faits avant splénectomie et ceux obtenus une heure et quatre heures après la ligature des vaisseaux de la rate. Le nombre des mégacaryocytes mûrs augmente considérablement et des amas de granulations se forment à la périphérie du protoplasme dans la moitié environ des mégacaryocytes, comme chez le sujet normal. « On ne saurait donc s'étonner de la rapidité avec laquelle les thrombocytes apparaissent dans le sang, devant une pareille transformation dans le sens d'une maturation des éléments souches de la lignée mégacaryocytaire de la moelle osseuse ».

Hemmler conclut donc que, dans la thrombopénie essentielle, la baisse des plaquettes est consécutive, avant tout, à une inhibition de la maturation des mégacaryocytes. D'après lui, une thrombocytolyse splénique accrue ne semble pas jouer de rôle déterminant. Mais après avoir re-

marqué que la splénectomie n'aboutit pas toujours à une normalisation de la thrombocytopoïèse (« il peut subsister une inhibition de la mâturation »), il pense que la rate n'est pas seule en cause, dans la pathogénie du purpura thrombopénique essentiel.

De leur côté, Revol et Morel rapportent six cas de thrombopénie constitutionnelle dans lesquels une splénectomie fut pratiquée.

Dans quatre cas, disent-il, on a assisté, dans les heures qui suivent la splénectomie et surtout au maximum le troisième jour, à l'apparition d'innombrables plaquettes, et cette *explosion plaquettaire* correspond en général à une baisse du taux global des mégacaryocytes. Dans le sang périphérique, cette explosion plaquettaire s'y traduit avec un certain retard.

Dans les deux autres cas, l'effet de l'opération fut différent : pas d'explosion plaquettaire, l'image médullaire fut à peine modifiée, les plaquettes du sang périphérique augmentèrent à peine de nombre.

Revol et Morel citent également un cas de thrombopénie acquise d'origine indéterminée qui fut traitée par splénectomie. Ils obtinrent une thrombocytose, mais ici, il y eut une influence lente et progressive : « La moelle qui, avant l'opération, était hypoplastique et contenait surtout des mégacaryocytes altérés, a retrouvé peu à peu une activité normale avec, d'abord, des mégacaryocytes jeunes, puis adultes et une formation de plaquettes d'abord atypiques et peu à peu tout à fait normales ».

D'autre part, chez deux sujets traités par splénectomie pour des affections non hémorragiques, ils observèrent également une explosion plaquettaire nette.

Pour eux, il semble donc que « la splénectomie entraîne une brusque libération de plaquettes à partir des mégacaryocytes préexistants; l'opération paraît supprimer une inhibition fonctionnelle constante de la rate, simplement

plus marquée et alors pathologique, dans certaines thrombopénies constitutionnelles ».

Enfin, parmi les auteurs qui ont constaté une thrombocytose après splénectomie, cliniquement, nous pouvons encore citer : Benhamou et Nouchy (1932), Quénu et Stoïanovitch (1929), Rivoire (1930), Léotta, Lichtfield et beaucoup d'autres.

Rappelons, pour terminer, les conclusions de Martin concernant des sujets ayant subi la splénectomie plusieurs années auparavant : les mégacaryocytes sont actuellement à un taux normal et leur formule ne diffère pas tellement des chiffres habituellement rencontrés.

Chapitre IV

SPLÉNECTOMIE EXPÉRIMENTALE

> « L'expérimentation est incontestablement plus difficile en médecine que dans aucune autre science, mais, par cela même, elle ne fut jamais dans aucune plus nécessaire et plus indispensable ».
>
> (Claude BERNARD).

La splénectomie, chez les animaux normaux, est habituellement suivie d'une augmentation considérable du nombre des plaquettes.

Sur les bases de ce fait, la théorie de la fonction thrombolytique de la rate a été généralement adoptée.

En 1924, Bedson fit des expériences sur des cobayes qu'il splénectomisa et prit comme témoins des cobayes auxquels il fit seulement une laparotomie.

Chez les cobayes splénectomisés, deux jours après, il nota une nette augmentation des plaquettes (celles-ci avaient doublé, dans la plupart des cas); trois à quatre semaines après la splénectomie, les plaquettes étaient retournées à la normale.

Chez les contrôles, il ne nota aucune augmentation.

Bedson émit donc l'hypothèse suivante : « La splénectomie renverserait la balance entre production et destruction des plaquettes et, comme nous savons que les plaquettes sont produites rapidement, il en résulte une augmentation considérable du nombre des plaquettes dans un temps très court. Bientôt, cette fonction de la rate est reprise par les cellules phagocytaires des autres portions du système réticulo-endothélial, la balance est de nouveau rétablie et le nombre des plaquettes tombe à la normale ».

Si ce point de vue est correct, il est alors intéressant de voir quel est le rôle joué par la rate dans la production du purpura. Nous en parlerons dans la deuxième partie de ce travail.

Bachman et Hultgren ont noté que la splénectomie entraîne une thrombocytose qui apparaît lentement.

Dans un premier cas, trois jours après la splénectomie, ils ont noté une augmentation des thrombocytes de 22 %; le quatrième jour, elle était à son maximum et atteignait 56 %. Le taux resta élevé pendant deux jours et diminua ensuite lentement pour revenir à la normale, le seizième jour.

Dans un deuxième cas, le lendemain de l'opération, ils ne notèrent aucun changement, mais le surlendemain, il y eut une forte augmentation des plaquettes qui attinrent leur maximum (57 %), le cinquième jour; le quatorzième jour, elles étaient retournées à la normale.

Dans un troisième cas où ils ne firent qu'une laparotomie, ils observèrent une augmentation insignifiante (20 à 27 %), qui disparut dans les huit jours.

Bachman et Hultgren concluent alors que « la rate exerce normalement une faible action inhibitrice sur le pouvoir que possède la moelle de produire des thrombocytes ».

De plus, il a été fréquemment observé que les plaquettes sont augmentées après d'autres opérations que la splénectomie.

Les résultats des observations cliniques de ce genre ont été publiées par Cramer et Bannerman en 1921, par Dawbarn, Earlham et Evans en 1928. Ces derniers ont également noté une thrombocytose post-partum et Galloway, en 1931, remarqua une augmentation des plaquettes sanguines après des fractures.

Bachman et Hultgren conclurent, après des expériences sur les lapins, que tous les procédés opératoires résultant d'un traumatisme considérable des tissus sont suivis

d'une augmentation des plaquettes mais que la thrombocytose produite par la splénectomie est plus grande et de plus longue durée.

C'est également l'opinion de Evans (1928), de Shore et Kreidel (1934).

Cette augmentation des plaquettes a été attribuée à la blessure du tissu (Dawbarn, Earlham et Evans) et, dans le cas de splénectomie, à des facteurs additionnels (Krumbaar 1932).

Cet auteur, en effet, a noté, immédiatement après la splénectomie, une augmentation considérable des plaquettes, augmentation qui était du même ordre de grandeur que celle observée sur des contrôles « opérés », mais il ajoute qu'après une chute vers la normale, une deuxième augmenmation eut lieu seulement chez les animaux splénectomisés et il observa que cette deuxième thrombocytose dura.

Krumbaar semble pencher en faveur de l'action thrombolytique de la rate en apportant la preuve histologique de l'existence des cellules phagocytaires de la rate dans les cas de purpura et en se basant sur la soudaineté de l'augmentation du nombre des plaquettes après splénectomie. Mais il ajoute qu'il serait peut-être raisonnable de supposer que la thrombocytose, après splénectomie, peut être le résultat, à la fois d'une thrombocytolyse diminuée et d'une diminution de l'inhibition de la formation plaquettaire des mégacaryocytes.

Liles (1926), observa qu'un groupe de lapins, auxquels on avait transplanté une rate, montrait une aussi grande augmentation des plaquettes qu'un groupe de lapins auxquels on avait enlevé la rate. Au dixième jour, les deux groupes montraient le même niveau plaquettaire, mais cette hausse fut maintenue plus longtemps chez les animaux splénectomisés. Il attribua l'augmentation initiale dans les deux groupes au traumatisme.

Steiner et Gunn ont signalé que l'ablation de la rate,

chez les lapins, était constamment suivie d'une augmentation des plaquettes. D'autres opérations, conduisant à un degré semblable de traumatisme, sont suivies d'une thrombocytose qui ne diffère ni dans le temps de l'apparition, ni dans le degré, ni dans la durée de celles observées après splénectomie. Le degré de la thrombocytose dépend de la quatité du traumatisme supporté par les tissus.

Evans et Follower ont répété les expériences en employant la méthode volumétrique de détermination des plaquettes (Van Allen 1926). Chez les sujets normaux, les plaquettes forment de 0,4 à 0,6 % du volume total du sang.

Avec leur méthode, Evans et Follower ont noté une augmentation variable mais modérée des plaquettes après les opérations, tandis que dans les cas du post-partum, il y avait seulement une très légère augmentation. La thrombocytose en volume était frappante après splénectomie.

L'observation d'une hausse post-opératoire et post-traumatique des plaquettes n'a pas été sans être discutée.

C'est ainsi que Allen (1927), fut incapable de découvrir quelque variation des plaquettes chez douze malades après opération; les détails de la technique et la durée de la poursuite de ces numérations n'ont pas été signalées. Fischer, de même, ne rapporte pas de changements significatifs dans les numérations de six malades après opération, mais il signale que ces personnes furent suivies pendant six jours seulement.

Le rapport négatif le plus important est celui de Potts et Pearl : dans un groupe de cinquante-deux malades qui avaient subi les plus grandes opérations, ils trouvèrent seulement des changements minimes consistant dans une hausse moyenne des plaquettes de 9 % au-dessus du niveau pré-opératoire.

Chapitre V

FACTEUR T. ET B.A.L. : Action sur les plaquettes.

On a également signalé des thrombocytoses expérimentales avec le « facteur T » et le B.A.L.

En 1932, Schiff, en étudiant la néphrose lipoïdique, donne comme mesure thérapeutique de cette maladie, un régime riche en lipoïdes. En examinant le sang des malades ainsi traités, il observe une augmentation frappante du nombre des plaquettes. Il pensa alors que la thrombocytose était, en quelque sorte, reliée à une prise augmentée de lipoïdes et, avec Hischberger, ils essayèrent un régime riche en lipoïdes dans le traitement du purpura thrombopénique. Ainsi, en 1936, ils donnèrent des jaunes d'œufs crus à un enfant atteint de purpura thrombopénique et ils observèrent une augmentation du nombre des plaquettes. Ils voulurent donc savoir quelle partie du jaune d'œuf était responsable de la thrombocytose, et ils commencèrent d'abord par chercher le rôle de la vitamine A.

A ce moment-là, Boyer et Martin publièrent un cas de maladie de Werlhof chez un adulte qui bénéficia de l'administration de vitamine C.

Schiff et Hirschberger pensèrent alors qu'il serait curieux de chercher l'effet non seulement de la vitamine A mais aussi des vitamines D, C, B 1 et B 2 et du carotène (provitamine A).

Après toute une série de recherches, ils concluent que le facteur responsable de la thrombocytose n'est pas la vitamine A, mais que ce facteur est présent dans l'huile de sésame et absent dans l'huile de foie de morue et l'huile d'olive.

Schiff et Hirschberger ont désigné cette substance : « facteur T liposoluble ».

Wecker, de son côté, a obtenu une thrombocytose dans la maladie de Werlhof par le B.A.L. (*dimercaptopropanol*).

L'effet produit fut d'abord une première augmentation rapide, puis une chute assez minime des plaquettes et finalement une augmentation importante et constante. Cette dernière augmentation n'a pas été suivie de baisse dans les deux mois suivants.

En même temps et dans les mêmes proportions, il se produisit, dans les ponctions sternales, une maturation des mégacaryocytes qui, à l'origine, étaient déviés vers la gauche. A la fin du traitement par le B.A.L., les mégacaryocytes de la moelle osseuse étaient riches en formations plaquettaires.

Chapitre VI

TECHNIQUES - MATÉRIEL

Nous avons opéré sur des lapins adultes et à peu près du même âge.

1° - Numération des Plaquettes

Le sang était prélevé à l'oreille des lapins dans la veine marginale, à l'aide d'un vaccinostyle. Pour cela, on coupait les poils avec des ciseaux sur une certaine étendue de l'oreille, au niveau de la veine marginale. On ne faisait aucune désinfection ni à l'alcool ni à l'éther, mais avec un tampon de coton, on passait un peu de xylol sur la veine, de façon à amener une turgescence de celle-ci. Ce petit détail nous fut très utile, car après splénectomie, nous faisions des énumérations très rapprochées les unes des autres, et il était alors aisé de se procurer du sang. On piquait alors la veine avec le vaccinostyle et, avec une pipette de Potain, on aspirait la quantité de sang nécessaire. Il suffisait ensuite de faire l'hémostase avec un tampon de coton que l'on pressait pendant quelques instants à l'endroit de la piqûre.

Comme liquide de dilution, nous en avons essayé plusieurs. Le liquide de Marcano, soigneusement filtré, permet de numérer à la fois globules rouges, globules blancs et plaquettes. Mais nous avons pensé que certaines plaquettes pouvaient se trouver cachées par les autres éléments figurés du sang et nous avons alors préféré employer une solution contenant : *citrate de sodium + sublimé + bleu de crésyl brillant + eau;* dans cette solution, le sublimé détruit globules rouges et globules blancs.

Comme il est recommandé par certains auteurs, nous as-

pirions d'abord le liquide de dilution jusqu'au trait 0,5, puis ensuite le sang jusqu'au trait 1 et enfin on complétait par le liquide de dilution; cela afin d'éviter l'adhérence des plaquettes à la paroi interne de la pipette.

Nous agitions énergiquement la pipette pour faire un mélange bien homogène; nous laissions reposer une dizaine de minutes, puis nous reprenions la pipette que nous agitions de nouveau. Nous rejetions les trois ou quatre premières gouttes et nous montions notre cellule de Malassez. Nous laissions encore reposer vingt minutes avant de faire la numération, ceci afin de permettre la disparition la plus complète des globules.

Le calcul était enfin effectué comme pour les globules rouges.

2° - Ponction osseuse

Chez les lapins, du fait de la minceur du sternum, il est impossible de prélever la moelle sternale.

Dans la littérature, nous n'avons pas trouvé une seule fois l'exposé d'une méthode de ponctionner les os longs : fémur et tibia.

Tout d'abord, nous avons crû qu'il nous serait possible de ponctionner un fémur de lapin directement avec le trocart de Mallarmé. Mais dans nos essais, nous avions 50 % d'échecs parce que nous émoussions chaque fois la pointe du trocart. C'est alors que nous avons pensé inciser la peau et dénuder l'os à l'endroit où nous voulions faire notre ponction. Puis, avant de ponctionner, nous avons eu l'idée d'amorcer la perforation de l'os avec une fraise de dentiste montée sur un tour. Nous enfoncions cette fraise le plus profondément possible sans toutefois entrer dans la cavité médullaire. Ensuite, avec le trocart de Mallarmé, nous n'avions plus qu'à exercer une très faible pression pour être au contact de la moelle. L'aspiration se faisait alors au moyen d'une seringue adaptée sur le trocart.

Qu'il nous soit permis, ici, de remercier le docteur Pail-

lou, stomatologiste, qui a bien voulu nous prêter un tour et des fraises.

Pous nos frottis, nous avons employé la coloration habituelle May-Grunwald-Giemsa.

Pour la lecture des mégacaryogrammes, nous faisions d'abord une numération de mégacaryocytes au faible grossissement, en comptant 100.000 éléments nucléés; il suffisait ensuite de multiplier par 10 pour ramener à un million d'éléments. Dans la formule mégacaryocytaire, nous avons incorporé, dans la classification des éléments, une forme jeune semblant former des plaquettes : *promégacaryocytes à formations plaquettaires.* Nous tenons à signaler ce fait, car cette forme de mégacaryocyte n'a pas été mentionnée par tous les auteurs.

3° - Splénectomie

Comme anesthésique, nous avons employé l'éther et en le maniant correctement, celui-ci donne de bons résultats. Notre premier lapin mourut au cours de l'opération parce que nous lui en avons donné une trop forte dose; mais, par la suite, nous n'avons eu aucun accident.

La technique opératoire n'offre rien de particulier, si ce n'est que le pédicule vasculaire de la rate du lapin se divise en plusieurs branches bien avant d'entrer dans la rate et qu'il était impossible à saisir. Il nous fallut donc lier un par un tous les vaisseaux se rendant à la rate et leur nombre était variable, quatre à six en général.

Evidemment, les opérations étaient faites avec la plus grande aseptie et antiseptie. Après chaque opération, nous faisions à chaque lapin une injection de 20.000 unités de pénicilline.

Chapitre VII

RÉSULTATS CHEZ LES LAPINS NORMAUX

1° - Plaquettes

Pour chaque lapin, nous avons pratiqué entre cinq et dix numérations de contrôle afin de pouvoir établir une moyenne. Nos numérations étaient faites à jours plus ou moins rapprochés et quelquefois même, nous en faisions deux par jour.

Sur vingt-cinq lapins et pour l'ensemble des numérations de contrôle, nos chiffres varient de 412.000 *à* 664.000. Cet écart de plus de 200.000 est relativement faible, et nous verrons tout à l'heure que la hausse thrombocytaire observée après splénectomie est d'un écart beaucoup plus grand avec les chiffres pré-opératoires.

Les moyennes établies pour chaque animal varient à peu près dans le même ordre de grandeur : de 472.000 *à* 641.000.

Enfin, l'écart le plus grand rencontré chez le même animal montre une variation de 460.000 *à* 672.000.

Nous ne voulons pas énumérer en détail tous les nombres de plaquettes que nous avons trouvé chez nos vingt-cinq lapins, ce qui risquerait d'ennuyer le lecteur. Nous allons seulement établir un tableau montrant les diverses numérations de plaquettes faites chez un lapin avant splénectomie.

Dates	Nombre de plaquettes
27- VI-50	428.000
28- VI-50	480.000
6-VII-50	616.000
7-VII-50	540.000
8-VII-50	456.000
10-VII-50	428.000
11-VII-50	440.000
12-VII-50	560.000
	moyenne : 493.000

2° - Mégacaryocytes

Ici, nous n'avons fait qu'un seul prélèvement de moelle avant la splénectomie, afin d'avoir la place de faire les ponctions ultérieures.

Trois lapins nous ont donné des chiffres élevés; au-dessus de 1.000 et deux, au contraire, des chiffres bas : 530 et 550. Pour les dix-neuf autres lapins, les chiffres oscillent entre 600 et 1.000 mégacaryocytes pour 1.000.000 éléments nucléés.

Avec nos vingt-cinq lapins, nous avons trouvé une moyenne de 815. Nous n'avons lu aucun auteur indiquant le nombre des mégacaryocytes trouvé chez le lapin aussi bien avant qu'après splénectomie.

Si nous voulons comparer avec les chiffres trouvés chez l'homme, cela est très difficile, car nous savons que, suivant les auteurs, les moyennes varient de 59 (Limarzi et Schleicher) à 1.600 (Diggts et Hewlet). Ici, nous nous trouvons près du chiffre de Revol qui est 828.

Pour les mégacaryogrammes, nous avons repris les différents stades évolutifs qui ont été décrits dans la thèse de Martin. Il est inutile de reprendre cette description ici. Signalons cependant que nous avons crû nécessaire d'ajouter un nouveau stade que nous avons d'ailleurs retrouvé chez certains auteurs. Il s'agit des *promégacaryocyses à formations plaquettaires : ce sont des mégacaryocytes jeunes avec un noyau régulier, de chromatine encore assez fine et avec un cytoplasme encore légèrement basophile; mais, dans ce protoplasme, on trouve de nettes formations plaquettaires.*

Les *mégacaryoblastes* ne furent pas trouvés sur toutes les lames et, quand il y en avait, *ils étaient au nombre de deux ou quatre.*

Les *promégacaryocytes ont varié de* 6 *à* 18 % *et le pourcentage moyen atteint* 12 %.

D'après nos examens, le pourcentage des mégacaryocy-

tes granuleux varie de 32 *à* 68 % *et atteint en moyenne* 55 %.

Les promégacaryocytes à formations plaquettaires varient de 0 *à* 12 % *et le pourcentage moyen est de* 5 %.

Pour les mégacaryocytes adultes à formations plaquettaires, les chiffres varient de 16 *à* 48 %, *le pourcentage moyen étant de* 26 %.

Quant aux *noyaux nus,* nous les avons comptés par rapport à 100 mégacaryocytes, mais nous ne les avons pas introduits dans le mégacaryogramme. En effet, ces noyaux nus peuvent certainement comporter des formes de mégacaryocytes qui ont perdu leur protoplasme au cours de leur évolution. Mais une partie de ces formes de mégacaryocytes résultent également d'un étalement brutal de la substance médullaire. Néanmoins, nous avons pensé pouvoir comparer les chiffres des noyaux nus trouvés avant splénectomie avec ceux trouvés après splénectomie. Les étalements de moelle furent, en effet, effectués toujours de la même façon et par la même personne, si bien que la variation du nombre des noyaux nus pourra être attribuée à la splénectomie.

Nous avons établi un tableau pour résumer tous ces résultats chez nos vingt-cinq lapins.

N°	MÉGACARYOBLASTES	PROMÉGAC.	MÉGAC. GRANUL.	PROMÉGAC. à form. plaquett.	MÉGAC. MURS à form. plaquett.	ASYN CHR. de maturation	NOYAUX NUS
	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o,o	
1	»	16	66	2	16	»	28
2	2	6	66	6	20	»	28
3	»	8	68	4	20	»	28
4	4	14	60	10	16	»	33
5	2	16	54	4	24	»	57
6	»	12	42	6	40	»	32
7	»	12	32	8	48	»	42
8	»	12	52	4	32	»	54
9	»	16	60	4	20	»	64
10	2	16	64	»	16	2	27
11	»	14	66	4	16	»	41
12	»	16	60	4	20	»	38
13	2	8	68	2	20	»	33
14	»	10	58	8	24	»	28
15	»	12	64	2	22	»	40
16	2	6	60	10	24	»	36
17	»	18	50	6	26	»	56
18	»	18	42	10	30	»	42
19	4	12	48	4	34	2	60
20	»	6	58	6	30	»	30
21	»	14	40	12	34	»	30
22	»	8	60	6	26	»	58
23	»	10	50	»	40	»	42
24	»	10	64	2	24	»	38
25	»	12	52	4	32	»	30

Chapitre VIII

RÉSULTATS APRÈS SPLÉNECTOMIE

« L'expérience n'est au fond qu'une observation provoquée ».
(Claude BERNARD).

Nous allons exposer successivement les résultats trouvés chez chaque lapin et, dans chaque cas, nous les comparerons à ceux qui ont été établis avant splénectomie.

Lapin n° 1. —

Mort au cours de l'anesthésie.

Lapin n° 2. —

Chiffre moyen des cinq numérations de contrôle faites avant splénectomie : 500.000

13- II-50	16 h.	480.000
	17 h.	splénectomie.
	19 h.	682.000
14- II-50	10 h.	1.142.000
	17 h.	1.324.000
15- II-50	10 h.	1.632.000
	17 h.	880.000
16- II-50	10 h.	1.270.000
	17 h.	780.000
17- II-50	10 h.	1.120.000
18- II-50	10 h.	906.000
20- II-50	10 h.	882.000
22- II-50	10 h.	756.000
24- II-50	10 h.	810.000
1-III-50	10 h.	664.000
3-III-50	10 h.	854.000

7-III-50 : 10 h. : 532.000
9-III-50 : 10 h. : 652.000
13-III-50 : 10 h. : 484.000
24-III-50 : 10 h. : 504.000

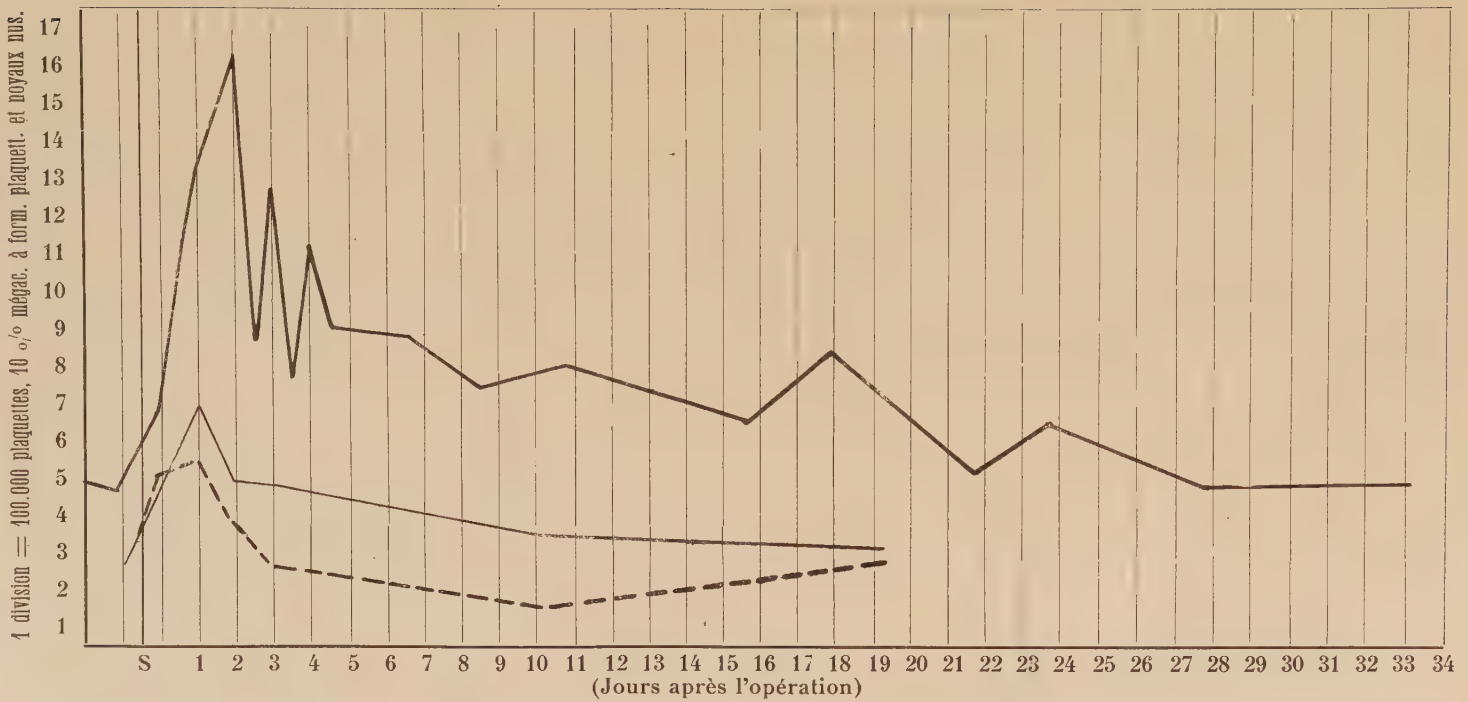
Deux heures après l'opération, bien que nous ayons un nombre de plaquettes qui soit encore compris dans les limites de la normale, nous pouvons parler ici d'une légère augmentation, car le chiffre le plus élevé rencontré dans les numérations de contrôle de ce lapin était de 590.000.

Dix-sept heures après l'opération, nous avons maintenant une augmentation très nette, puisque le taux des plaquettes atteint 1.142.000.

Cette augmentation est maxima, deux jours après la splénectomie, avec 1.632.000; puis diminue progressivement, et nous trouvons un nombre normal de plaquettes, vingt-quatre jours après l'opération.

DATES DES EXAMENS	NOMBRE DE MÉGAC. pour 1.000.000 de cell. nucl.	MÉGACARYOBLASTES	PROMÉGAC.	MÉGAC. GRANUL.	PROMÉGAC. a form. plaquett.	MÉGAC. MURS a form. plaquett.	NOYAUX NUS
		o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	
28-XII-49	880	2	6	66	6	20	28
13- II-50	520	4	20	24	14	38	50
14- II-50	750	»	24	20	10	46	70
15- II-50	940	»	12	48	4	36	51
16- II-50	520	»	12	60	2	26	50
24- II-50	640	»	18	64	4	14	37
3- III-50	600	2	12	56	2	28	33

Le mégacaryogramme montre, deux heures après l'opération, une diminution du nombre des mégacaryocytes et dans la formule de ceux-ci, nous notons une diminution des formes adultes en même temps qu'une augmentation des formes jeunes et des formes produisant des plaquettes.



Lapin nº 2. — ——— plaquettes.
— — — mégacaryocytes à formations plaquettaires.
——— noyaux nus.

Ces différentes variations se poursuivent pendant deux jours et ensuite, le mégacaryogramme redevient normal.

Parallèlement à l'augmentation du nombre des plaquettes dans le sang circulant, nous notons une augmentation du pourcentage des noyaux nus. Ceci nous amène à penser que la plupart de ces noyaux nus sont des anciens mégacaryocytes à formations plaquettaires qui ont libéré leurs plaquettes.

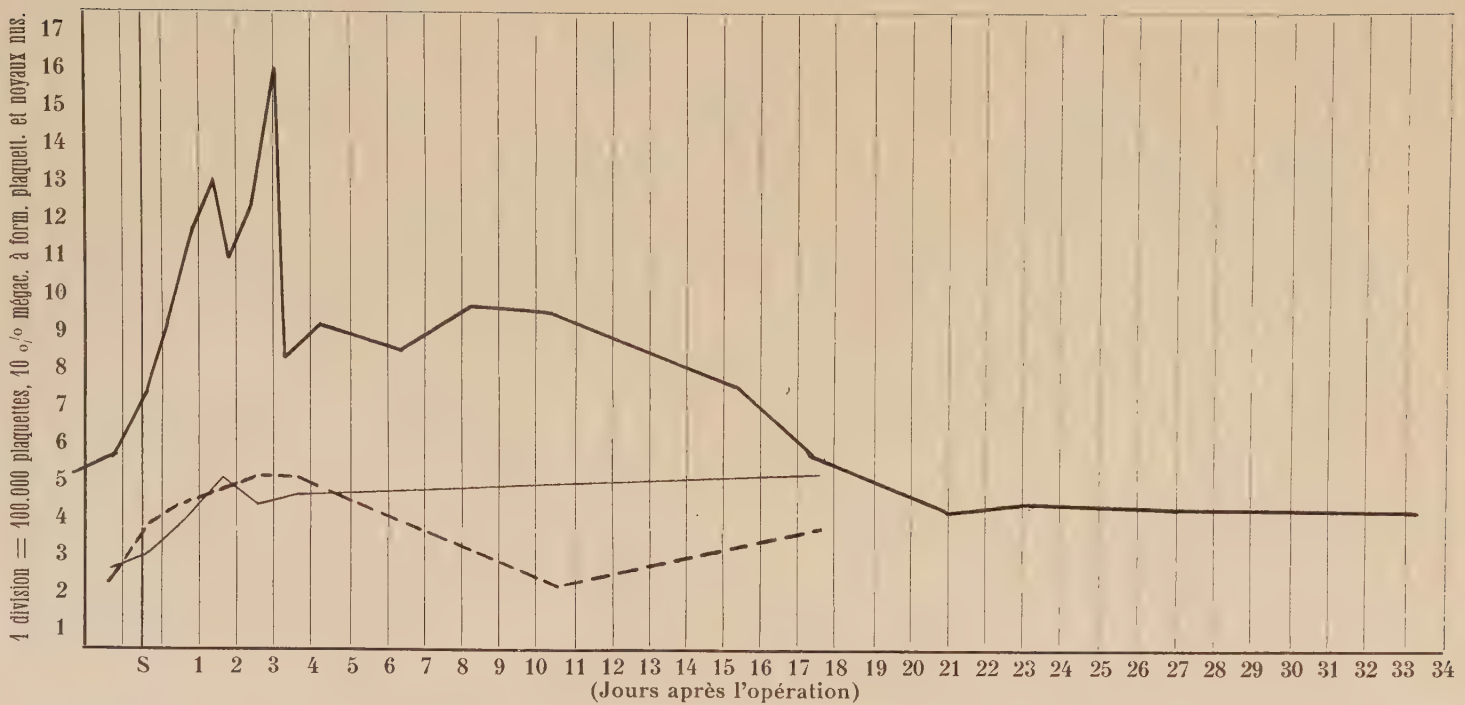
Lapin n° 3 —

Taux moyen des plaquettes avant splénectomie : 530.000

13- II-50	16 h.	580.000
	18 h.	splénectomie.
	19 h.	765.000
14- II-50	10 h.	936.000
	17 h.	1.188.000
15- II-50	10 h.	1.320.000
	17 h.	1.122.000
16- II-50	10 h.	1.248.000
	17 h.	1.632.000
17- II-50	10 h.	858.000
18- II-50	10 h.	942.000
20- II-50	10 h.	888.000
22- II-50	10 h.	996.000
24- II-50	10 h.	984.000
1-III-50	10 h.	810.000
3-III-50	10 h.	642.000
7-III-50	10 h.	486.000
9-III-50	10 h.	512.000
13-III-50	10 h.	504.000
21-III-50	10 h.	536.000

Chez ce lapin, une heure après splénectomie, le nombre des plaquettes est passé de 580.000 à 765.000; or, ce dernier nombre n'a jamais été rencontré dans les numérations de contrôle : nous pouvons donc parler d'une augmentation.

Celle-ci devient plus nette dès le lendemain et est maxi-



Lapin nº 3. — ——— plaquettes.
— — — mégacaryocytes à formations plaquettaires.
——— noyaux nus.

ma trois jours après et atteint 1.632.000 le 16-II-50, à 17 heures; or, c'est le même jour à 10 heures que le mégacaryogramme nous a montré le plus de mégacaryocytes à formations plaquettaires avec un pourcentage de 54 %.

DATES DES EXAMENS	NOMBRE DE MÈGAC. pour 1.000.000 de cell. nucl.	MÉGACARYOBLASTES	PROMÉGAC.	MÉGACA. GRANUL.	PROMÉGAC. à form. plaqutt.	MÉGAC. MURS à form. plaquett.	NOYAUX NUS
		o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	
20- I-50	920	»	8	68	4	20	28
13- II-50	800	»	28	38	10	30	32
14- II-50	910	2	12	30	22	34	43
15- II-50	1.180	2	24	32	16	26	53
16- II-50	»	»	10	36	13	41	47
17- II-50	700	»	28	18	8	46	50
24- II-50	1.200	»	12	61	6	21	54
3-III-50	1.130	»	14	42	8	36	59

Lapin n° 4. —

Avant splénectomie, taux moyen des plaquettes : 576.000

13- II-50 : 16 h. : 576.000
19 h. : splénectomie.
20 h. 30 : 902.000
14- II-50 : 10 h. : 960.000
17 h. : 964.000
15- II-50 : 10 h. : 786.000
17 h. : 812.000
16- II-50 : 10 h. : 846.000
17 h. : 968.000
17- II-50 : 10 h. : 992.000
18- II-50 : 10 h. : 984.000
20- II-50 : 10 h. : 1.104.000
22- II-50 : 10 h. : 1.346.000
24- II-50 : 10 h. : 866.000
1-III-50 : 10 h. : 1.252.000

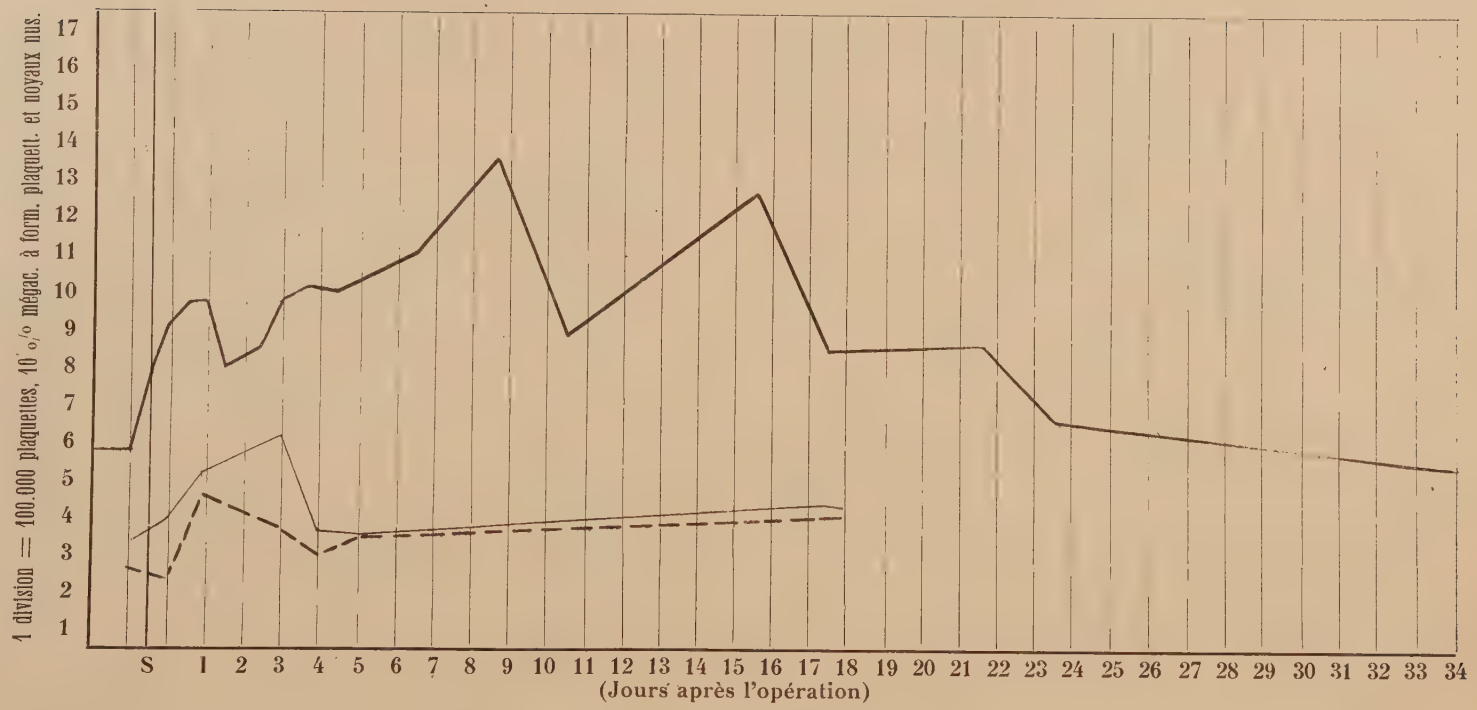
3-III-50 : 10 h. : 822.000
7-III-50 : 10 h. : 836.000
9-III-50 : 10 h. : 654.000
13-III-50 : 10 h. : 582.000
21-III-50 : 10 h. : 492.000

Ici, une heure après splénectomie, nous avons déjà une augmentation sensible du nombre des plaquettes. Celle-ci dure plus longtemps que chez les deux lapins précédents et, en outre, elle n'est pas aussi élevée : le nombre le plus fort atteignant 1.346.000, neuf jours après l'opération.

Dix-huit jours après la splénectomie, nous avons encore 1.252.000 plaquettes et c'est seulement un mois après l'opération que nous retrouvons un nombre normal de plaquettes.

Chez ce lapin, la concordance entre augmentation des plaquettes et augmentation des mégacaryocytes à formations plaquettaires n'est pas aussi nette que dans les cas précédents.

DATES DES EXAMENS	NOMBRE DE MÉGAC. pour 1.000 000 de cell. nucl.	MÉGACARYOBLASTES	PROMÉGAC.	MÉGAC. GRANUL.	PROMEGAC. à form. plaquett.	MEGAC. MURS à form. plaquett.	ASYNCHR. de maturation	NOYAUX NUS
		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	
20- I-50	680	4	14	60	10	16	»	33
13- II-50	650	2	40	30	10	14	4	41
14- II-50	680	»	28	22	16	30	»	52
	moelle excessivement riche en plaquettes							
15- II-50	moelle trop diluée							
16- II-50	600	2	22	40	10	26	»	61
17- II-50	1.090	»	16	54	18	12	»	36
18- II-50	1.010	»	12	54	2	32	»	34
3-III-50	850	»	14	46	6	34	4	42



Lapin nº 4. — ——— plaquettes.
— — — mégacaryocytes à formations plaquettaires.
——— noyaux nus.

Lapin n° 5. —

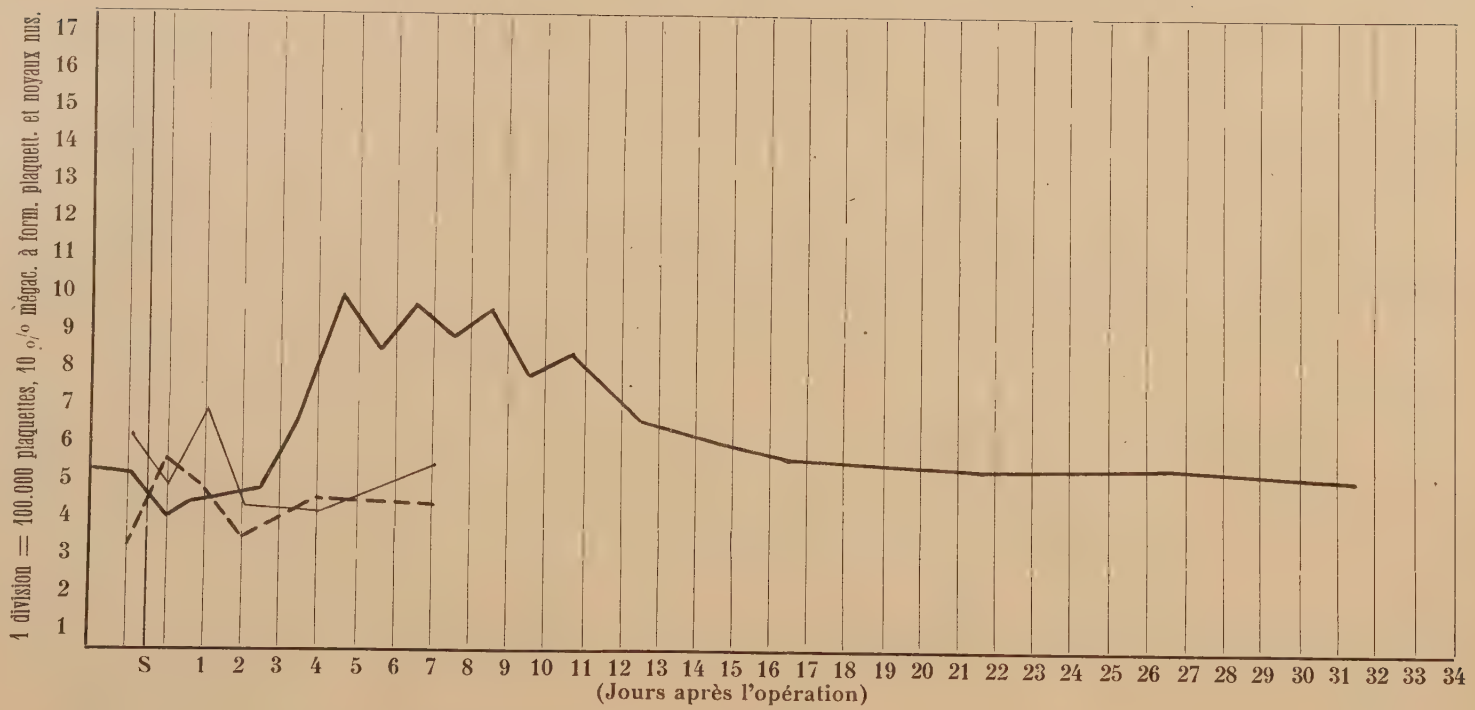
Taux moyen des numérations de contrôle : 480.000

24-III-50	14 h.	460.000
	15 h.	splénectomie.
	18 h.	352.000
25-III-50	10 h.	384.000
26-III-50	10 h.	400.000
27-III-50	10 h.	424.000
28-III-50	10 h.	626.000
29-III-50	10 h.	920.000
30-III-50	10 h.	792.000
31-III-50	10 h.	900.000
1-IV-50	10 h.	816.000
2-IV-50	10 h.	898.000
3-IV-50	10 h.	724.000
4-IV-50	10 h.	764.000
6-IV-50	10 h.	600.000
8-IV-50	10 h.	542.000
10-IV-50	10 h.	486.000
15-IV-50	10 h.	462.000
20-IV-50	10 h.	474.000
25-IV-50	10 h.	430.000

Ici, les résultats ne sont pas tout à fait ceux que nous attendions. En effet, aussitôt après la splénectomie, nous avons une chute des plaquettes, puisque nous passons de 460.000, une heure avant splénectomie, à 352.000, trois heures après splénectomie. La thrombocytose ne commence que quatre jours après l'opération et le maximum se trouve à 920.000 le lendemain, soit le cinquième jour.

Dix-sept jours après l'opération, nous retrouvons un taux de plaquettes normal.

Comme chez les lapins précédents, nous observons, après splénectomie, une hausse des formes jeunes et des mégacaryocytes à formations plaquettaires, mais ici, cette dernière se produit dès le lendemain de la splénectomie alors que celle des plaquettes ne se produit que quatre jours



Lapin nº 5. — ——— plaquettes.
— — — mégacaryocytes à formations plaquettaires.
——— noyaux nus.

DATES DES EXAMENS	NOMBRE DE MÉGAC. pour 1.000.000 de cell. nucl.	MÉGACARYOBLASTES	PROMÉGAC.	MÉGAC. GRANUL.	PROMÉGAC. à form. plaquett.	MÉGAC. MURS à form. plaquett.	NOYAUX NUS
		o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	
23-III-50	»	2	16	54	4	24	57
24-III-50	800	»	20	30	24	26	44
25-III-50	990	»	16	42	16	26	64
26-III-50	910	2	24	46	6	24	38
28-III-50	830	»	16	44	8	32	37
31-III-50	860	»	12	50	4	34	49

après. Cependant, on peut voir que le 26-III-50, les mégacaryocytes à formations plaquettaires baissent de 42 à 30 % et ensuite qu'ils remontent à 40 % le 28-III-50, et c'est précisément le 29-III-50 que se produit la hausse maxima des plaquettes et, le 31-III-50, les noyaux nus sont passés de 37 à 49 %.

Lapin n° 6. —

Chiffre moyen des plaquettes avant splénectomie : 536.000

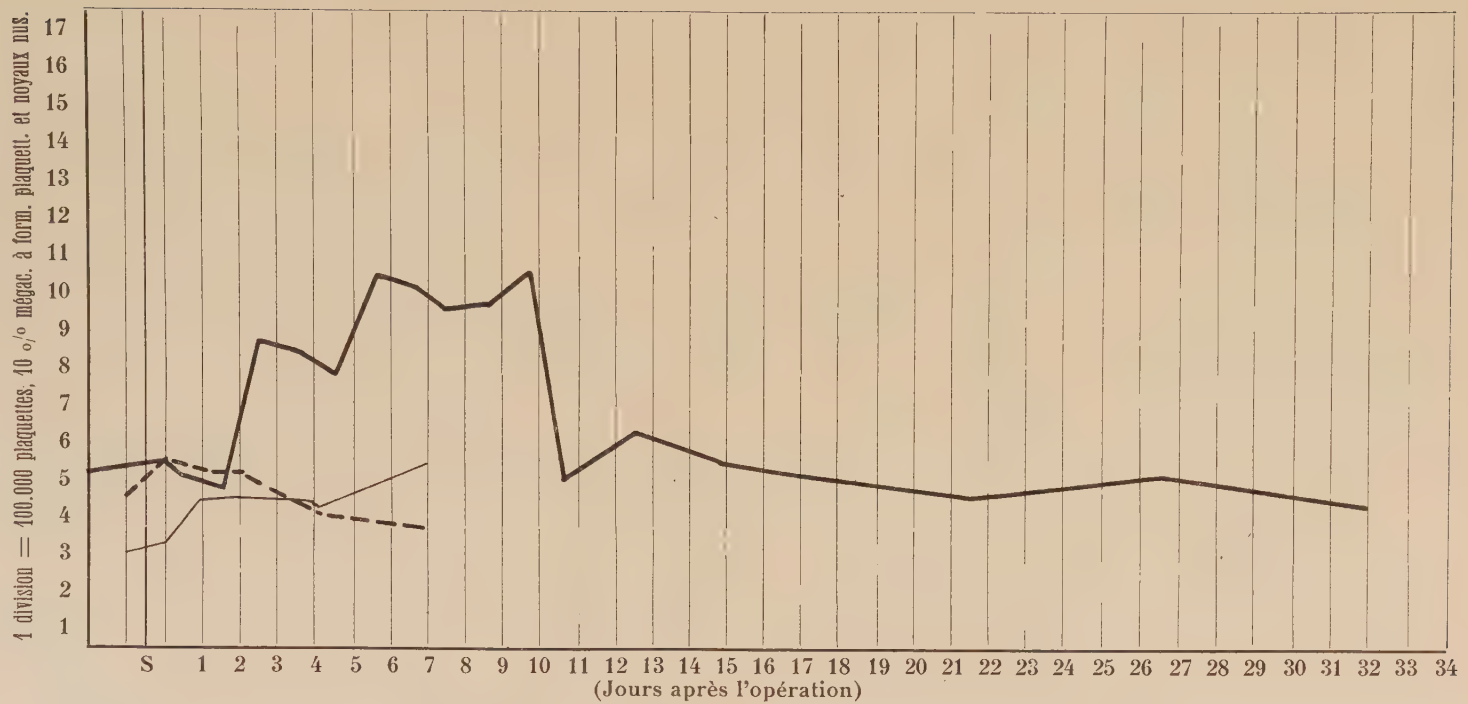
24-III-50 : 14 h. : 548.000
15 h. : splénectomie.
18 h. : 568.000
25-III-50 : 10 h. : 532.000
26-III-50 : 10 h. : 500.000
27-III-50 : 10 h. : 884.000
28-III-50 : 10 h. : 864.000
29-III-50 : 10 h. : 804.000
30-III-50 : 10 h. : 1.068.000
31-III-50 : 10 h. : 1.044.000
1-IV-50 : 10 h. : 930.000
2-IV-50 : 10 h. : 996.000
3-IV-50 : 10 h. : 1.068.000

4-IV-50 : 10 h. : 536.000
6-IV-50 : 10 h. : 656.000
8-IV-50 : 10 h. : 582.000
10-IV-50 : 10 h. : 496.000
15-IV-50 : 10 h. : 496.000
20-IV-50 : 10 h. : 560.000
25-IV-50 : 10 h. : 488.000

DATES DES EXAMENS	NOMBRE DE MÉGAC. pour 1.000.000 de cell. nucl.	MÉGACARYOBLASTES	PROMÉGAC.	MÉGAC. GRANUL.	PROMEGAC. à form. plaquett.	MEGAC. MURS à form. plaquett.	NOYAUX NUS
		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	
23-III-50	1.010	«	12	42	6	40	32
24-III-50	830	2	16	26	9	47	35
		nombreux amas de plaquettes					
25-III-50	950	»	16	30	10	44	46
		nombreux amas de plaquettes					
26-III-50	910	»	18	28	14	40	47
		nombreux amas de plaquettes					
28-III-50	850	»	8	48	4	40	44
31-III-50	900	»	12	48	4	36	57

Dans ce cas aussi, la hausse thrombocytaire ne se produit pas aussitôt après l'opération; elle ne commence que trois jours après et atteint deux fois un maximum, le septième et le dixième jour. Puis nous notons une baisse brusque, si bien que, dès le lendemain de ce maximum, nous nous retrouvons dans les chiffres normaux.

Dans le mégacaryogramme, nous notons, aussitôt après la splénectomie, une diminution du nombre des mégacaryocytes et une augmentation des formes jeunes et des formations plaquettaires; en outre, *le frottis de moelle se montre très riche en amas plaquettaires*. Nous observons les mêmes



Lapin nº 6. — ——— plaquettes.
— — — mégacaryocytes à formations plaquettaires.
——— noyaux nus.

faits dans la moelle du lendemain, c'est-à-dire du 25-III-50.

On ne peut pas ici établir de relation entre la thrombocytose et l'augmentation du pourcentage des mégacaryocytes à formations plaquettaires : notons seulement que, le 26-III-50, le taux est encore de 54 % et que la thrombocytose commence le 27-III-50. De plus, les noyaux nus sont à leur maximum le 31-III-50 alors que les plaquettes ont atteint le leur la veille.

Il est regrettable de ne pas avoir continué nos ponctions de moelle osseuse pendant encore quelques jours au moment du deuxième maximum thrombocytaire.

Lapin n° 7. —

Taux moyen des plaquettes : 520.000

24-III-50	14 h.	560.000
	16 h.	ligature de l'artère splénique
	18 h.	308.000
25-III-50	10 h.	570.000
26-III-50	10 h.	490.000
27-III-50	10 h.	456.000
28-III-50	10 h.	476.000
29-III-50	10 h.	528.000
30-III-50	10 h.	552.000
31-III-50	10 h.	634.000
1-IV-50	10 h.	556.000
2-IV-50	10 h.	664.000
3-IV-50	10 h.	728.000
4-IV-50	10 h.	628.000
5-IV-50	10 h.	642.000
6-IV-50	10 h.	564.000
7-IV-50	10 h.	486.000
8-IV-50	10 h.	520.000
10-IV-50	10 h.	504.000

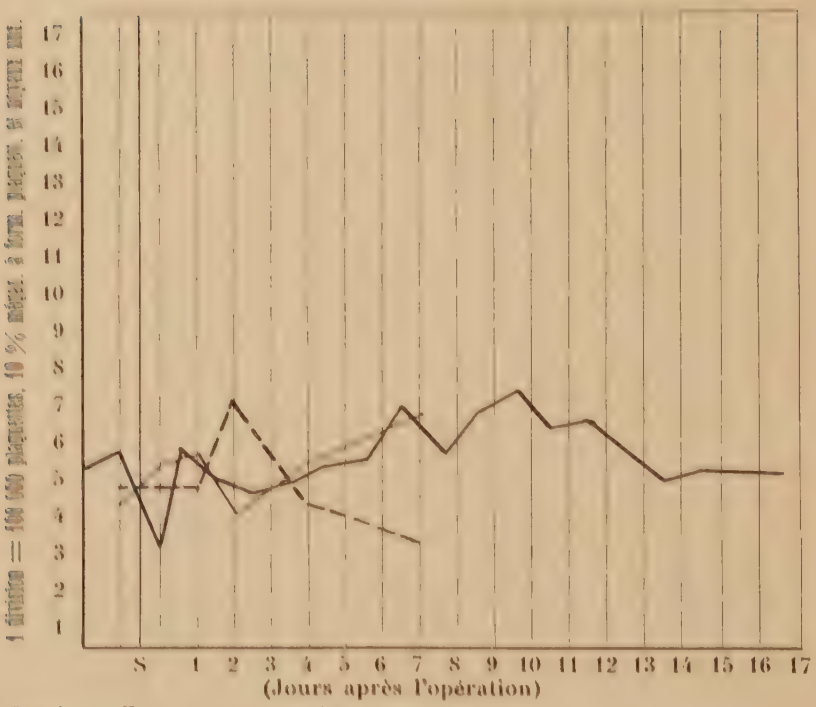
Ce lapin ne nous donne pas de résultats intéressants. En effet, le taux de plaquettes le plus élevé n'atteint que 728.000 et cela dix jours après l'opération.

DATES DES EXAMENS	NOMBRE DE MÉGAC. pour 1.000.000 de cell. nucl.	MÉGACARYOBLASTES	PROMÉGAC.	MÉGAC. GRANUL.	PROMEGAC. à form. plaquett.	MEGAC. MURS à form. plaquett.	NOYAUX NUS
		o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	
23-III-50	820	»	12	32	8	48	42
24-III-50	810	»	10	34	6	50	53
	nombreux amas de plaquettes						
25-III-50	750	»	20	24	8	48	56
26-III-50	850	»	8	22	20	50	41
	nombreux amas de plaquettes						
28-III-50	960	2	12	44	8	34	53
	nombreux amas de plaquettes						
31-III-50	920	»	14	54	10	22	66

Par contre, sur le mégacaryogramme, la ligature de l'artère splénique a exercé une influence très nette sur les mégacaryocytes à formations plaquettaires, puisque ceux-ci atteignent 70 %, deux jours après.

Lapin n° 8. —

Taux plaquettaire moyen : 582.000
24-III-50 : 14 h. : 596.000
17 h. : ligature de l'artère splénique
18 h. : 440.000
25-III-50 : 10 h. : 500.000
26-III-50 : 10 h. : 554.000
27-III-50 : 10 h. : 524.000
28-III-50 : 10 h. : 540.000
29-III-50 : 10 h. : 632.000
30-III-50 : 10 h. : 604.000
31-III-50 : 10 h. : 652.000
1-IV-50 : 10 h. : 652.000



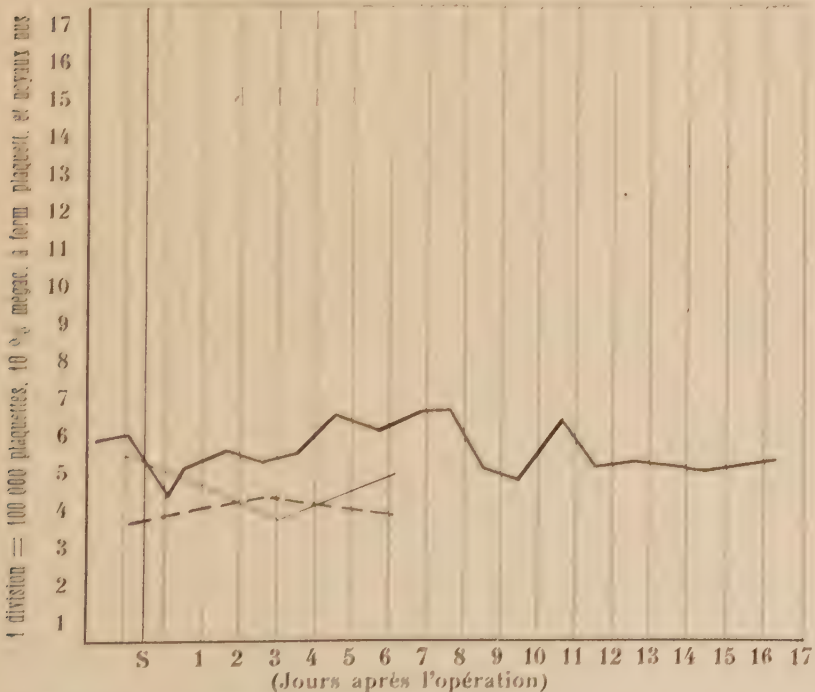
2-IV-50	10 h.	502.000
3-IV-50	10 h.	480.000
4-IV-50	10 h.	622.000
5-IV-50	10 h.	506.000
6-IV-50	10 h.	512.000
8-IV-50	10 h.	490.000
10-IV-50	10 h.	520.000

Pouvons nous parler ici de thrombocytose post-opératoire ? Le chiffre le plus élevé est de 652.000 et pendant les numérations de contrôle, nous n'avons pas trouvé plus de 596.000 : il s'agit donc d'une hausse très minime qui s'est produite sept jours après l'opération.

Par contre, l'effet de la ligature de l'artère splénique sur le mégacaryogramme semble plus sensible : en quatre jours,

DATES DES EXAMENS	NOMBRE DE MÉGAC. pour 1.000.000 de cell. nucl.	MÉGACA-RYOBLASTES	PROMÉG. C.	MÉGAC. GRANUL.	PROMÉG. C. à noyau excent.	MÉGAC. MURS à noyau excent.	SYNCIES de maturation	NOYAUX NUS
		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	
23-III-50	790	»	12	52	4	32	»	54
24-III-50	540	»	16	46	8	32	»	37
25-III-50	610	4	16	38	8	32	2	44
26-III-50	moelle trop diluée pour faire numération.							
28-III-50	760	2	16	24	16	42	»	28
	très nombreux amas de plaquettes.							
31-III-50	820	«	16	46	8	30	»	49

le pourcentage des mégacaryocytes à formations plaquettaires passe de 36 % à 58 % et, sur le même frottis, nous remarquons la présence de nombreux amas de plaquettes.



Lapin n° 8. — ——— plaquettes.
— — — mégacaryocytes à formations plaquettaires.
——— noyaux nus.

Lapin n° 9. —

Avant splénectomie : 502.000 plaquettes en moyenne.

31- V-50 : 15 h. : 544.000
16 h. : splénectomie.
19 h. : 884.000
1-VI-50 : 10 h. : 1.016.000
2-VI-50 : 10 h. : 996.000
3-VI-50 : 10 h. : 1.048.000
4-VI-50 : 10 h. : 860.000
5-VI-50 : 10 h. : 712.000
6-VI-50 : 10 h. : 568.000
7-VI-50 : 10 h. : 484.000
8-VI-50 : 10 h. : 692.000
9-VI-50 : 10 h. : 620.000
10-VI-50 : 10 h. : 552.000
12-VI-50 : 10 h. : 660.000
14-VI-50 : 10 h. : 612.000
16-VI-50 : 10 h. : 524.000
18-VI-50 : 10 h. : 550.000
21-VI-50 : 10 h. : 370.000
24-VI-50 : 10 h. : 498.000

DATES DES EXAMENS	NOMBRE DE MÉGAC. pour 1.000 000 de cell. nucl.	MÉGACARYOBLASTES	PROMÉGAC.	MEGAC. GRANUL.	PROMEGAC. à form. plaquett.	MEGAC. MURS à form. plaquett.	NOYAUX NUS
		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	
19- V-50	970	»	16	60	4	20	64
31- V-50	720	2	18	48	4	32	61
1-VI-50	820	»	20	48	8	24	59
3-VI-50	600	»	18	42	10	30	82
4-VI-50	moelle trop diluée.						
6-VI-50	750	»	10	60	4	26	60
9-VI-50	760	»	12	60	4	24	50

Augmentation nette du nombre des plaquettes dès les premières heures suivant l'opération, puisque celle-ci est de 340.000, quatre heures après splénectomie.

Cette thrombocytose continue à se manifester les jours suivants et atteint son maximum avec 1.048.000, le quatrième jour.

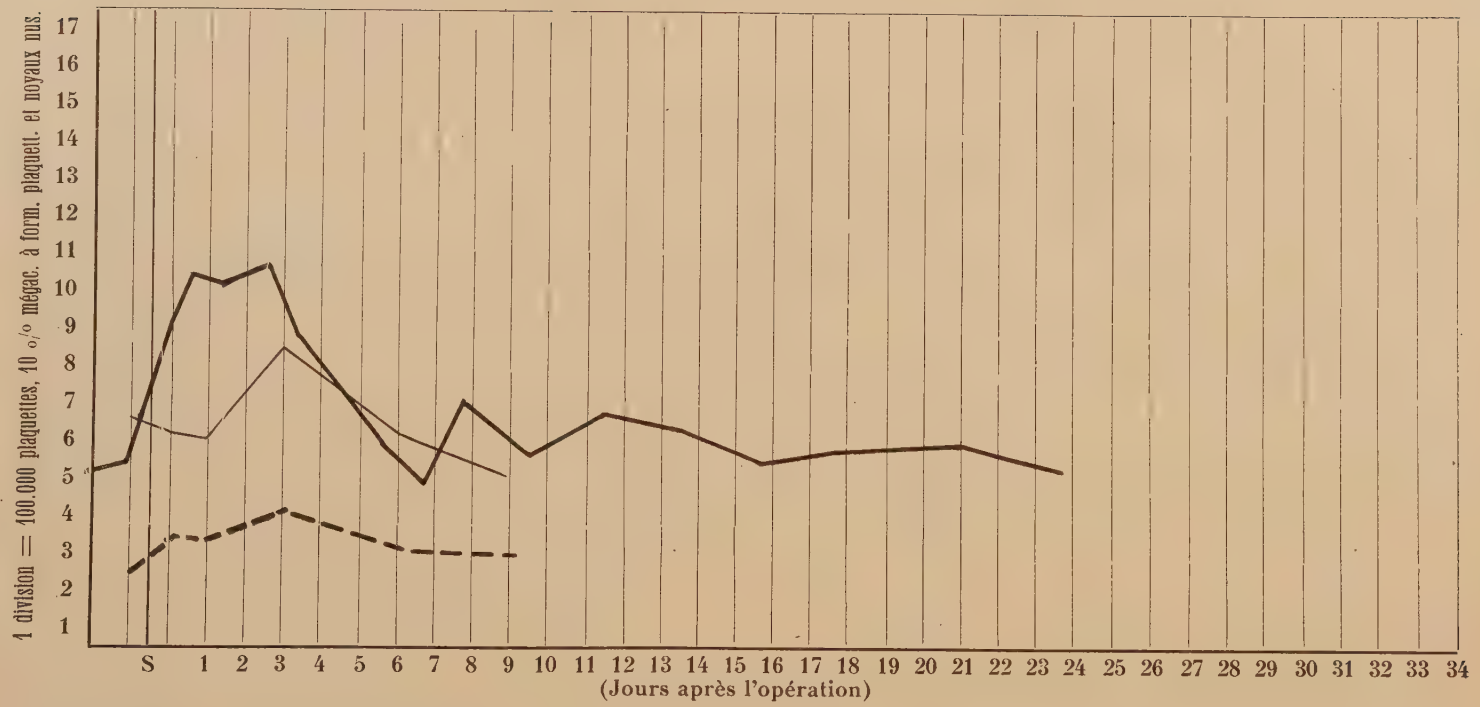
D'autre part, augmentation maxima du pourcentage des mégacaryocytes à formations plaquettaires et du pourcentage des noyaux nus le même jour que le maximum plaquettaire.

Lapin n° 10. —

Taux moyen plaquettaire des numérations de contrôle : 518.000

31- V-50	15 h.	556.000
	17 h.	splénectomie.
	20 h.	786.000
1-VI-50	10 h.	832.000
2-VI-50	10 h.	780.000
3-VI-50	10 h.	668.000
4-VI-50	10 h.	828.000
5-VI-50	10 h.	904.000
6-VI-50	10 h.	688.000
7-VI-50	10 h.	600.000
8-VI-50	10 h.	628.000
9-VI-50	10 h.	504.000
10-VI-50	10 h.	574.000
12-VI-50	10 h.	580.000
14-VI-50	10 h.	540.000
16-VI-50	10 h.	576.000
18-VI-50	10 h.	538.000
21-VI-50	10 h.	584.000
24-VI-50	10 h.	524.000

Trois heures après splénectomie, augmentation nette du taux des plaquettes. Thrombocytose progressant plus lentement que dans le cas précédent puisque le maximum n'est



Lapin nº 9. — ——— plaquettes.
— — — mégacaryocytes à formations plaquettaires.
——— noyaux nus.

atteint que le cinquième jour post-opératoire.

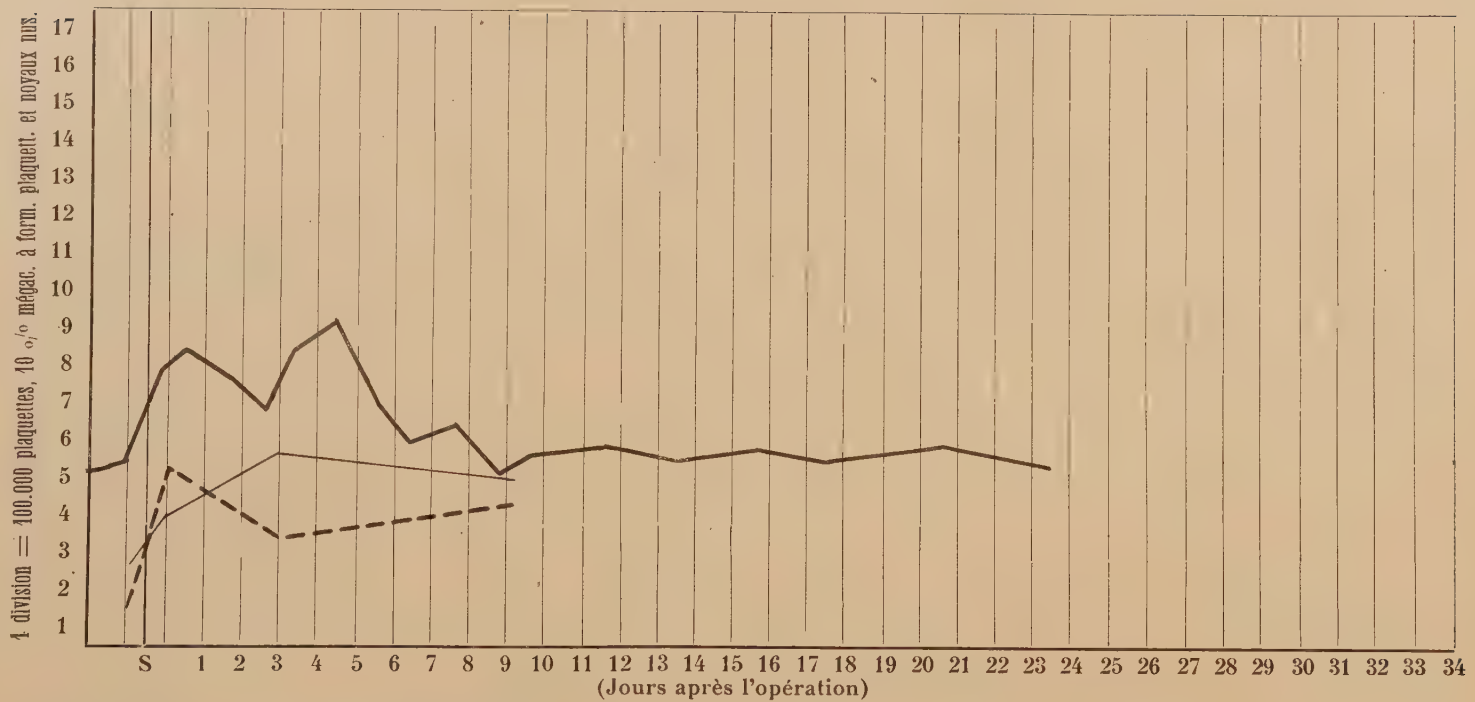
DATES DES EXAMENS	NOMBRE DE MÉGAC. pour 1.000.000 de cell. nucl.	MÉGACARYOBLASTES	PROMÉGAC.	MÉGAC. GRANUL.	PROMEGAC. à form. plaquett.	MEGAC. MURS à form. plaquett.	ASYNCHR. de maturation	NOYAUX NUS
		o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	
19- V-50	1.000	2	16	64	»	16	2	27
31- V-50	800	»	16	32	12	40	»	41
1-VI-50	moelle trop diluée.							
3-VI-50	640	»	20	56	8	16	»	57
6-VI-50	moelle trop diluée.							
9-VI-50	820	»	8	48	»	44	»	50

Le mégacaryogramme montre que la splénectomie a eu une influence nette et rapide sur le pourcentage des mégacaryocytes à formations plaquettaires, puisque celui-ci est à 52 %, trois heures après l'opération, alors qu'il était auparavant de 16 %.

Lapin n° 11. —

Chiffre moyen des plaquettes : 521.000

31- V-50 : 15 h. : 540.000
18 h. : splénectomie.
20 h. : 704.000
1-VI-50 : 10 h. : 744.000
2-VI-50 : 10 h. : 740.000
3-VI-50 : 10 h. : 628.000
4-VI-50 : 10 h. : 700.000
5-VI-50 : 10 h. : 900.000
6-VI-50 : 10 h. : 564.000
7-VI-50 : 10 h. : 624.000
8-VI-50 : 10 h. : 552.000
9-VI-50 : 10 h. : 516.000



Lapin n° 10. — ——— plaquettes.
— — — mégacaryocytes à formations plaquettaires.
——— noyaux nus.

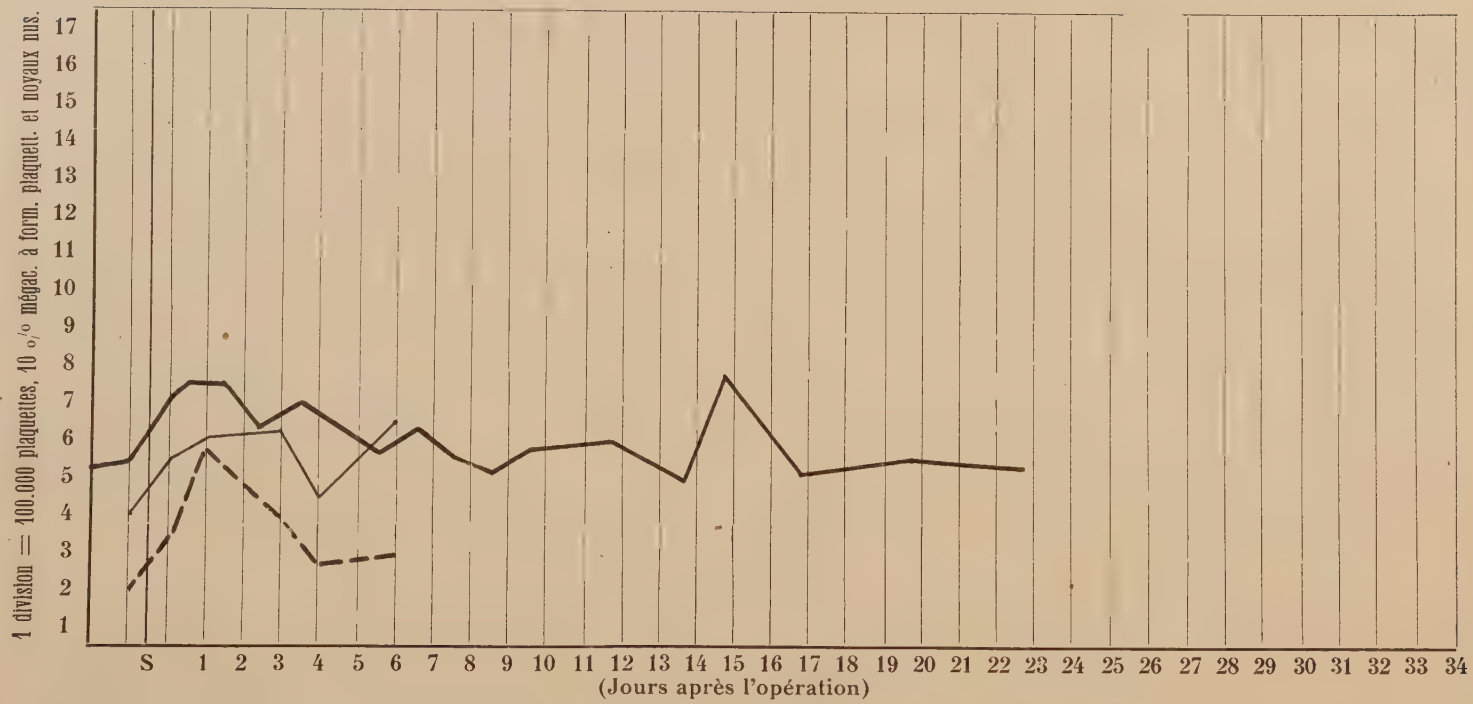
10-VI-50 : 10 h. : 588.000
12-VI-50 : 10 h. : 604.000
14-VI-50 : 10 h. : 500.000
16-VI-50 : 10 h. : 768.000
18-VI-50 : 10 h. : 516.000
21-VI-50 : 10 h. : 560.000
24-VI-50 : 10 h. : 528.000

DATES DES EXAMENS	NOMBRE DE MÉGAC. pour 1.000.000 de cell. nucl.	MÉGACARYOBLASTES	PROMÉGAC.	MÉGACA. GRANUL.	PROMÉGAC. à form. plaqutt.	MÉGAC. MURS à form. plaquett.	NOYAUX NUS
		o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	
19- V-50	650	»	14	66	4	16	41
31- V-50	580	»	16	50	8	26	55
1- VI-50	520	2	14	28	12	44	60
3- VI-50	420	»	16	44	8	32	62
4- VI-50	920	»	16	56	»	28	45
6- VI-50	860	2	14	54	2	28	65

Ce cas est identique au précédent : augmentation notable du taux des plaquettes aussitôt après opération et maximum atteint le cinquième jour; en outre, augmentation du nombre des mégacaryocytes à formations plaquettaires dès les premières heures suivant la splénectomie.

Mais ce cas nous semble assez intéressant en ce sens que, seize jours après l'opération, nous notons une ascension passagère du taux des plaquettes. Nous avons alors pratiqué une ponction de moelle osseuse afin de voir si le mégacaryogramme pouvait expliquer ce phénomène.

Nous avons été déçu de ne pas constater une élévation du pourcentage des mégacaryocytes à formations plaquettaires, car, en admettant que celle-ci ait eu lieu le jour précédent l'ascension plaquettaire, il semble surprenant qu'elle ait si vite disparu. Par contre, nous avons été heureux d'observer une augmentation du pourcentage des noyaux nus, ce qui confirme notre idée que celle-ci est due à la présence de mégacaryocytes ayant libéré leurs plaquettes.



Lapin nº 11. — ——— plaquettes.
— — — mégacaryocytes à formations plaquettaires.
——— noyaux nus.

Lapin n° 12. —

Avant splénectomie, plaquettes au taux de 522.000 en moyenne.

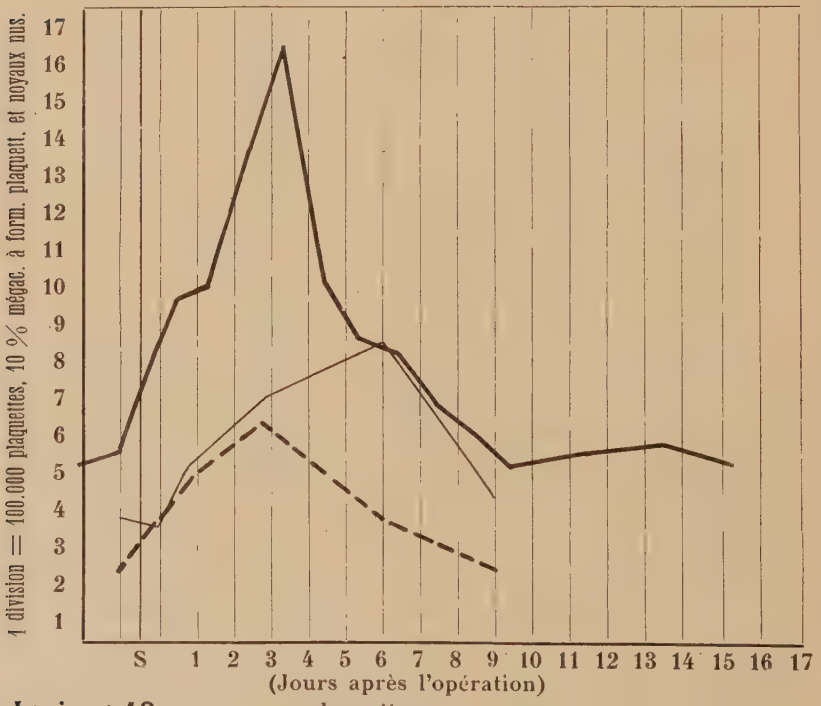
31- V-50 : 15 h. : 556.000
19 h. : splénectomie.
20 h. : 832.000
1-VI-50 : 10 h. : 948.000
2-VI-50 : 10 h. : 980.000
3-VI-50 : 10 h. : 1.364.000
4-VI-50 : 10 h. : 1.642.000
5-VI-50 : 10 h. : 1.012.000
6-VI-50 : 10 h. : 854.000
7-VI-50 : 10 h. : 802.000
8-VI-50 : 10 h. : 658.000
9-VI-50 : 10 h. : 584.000
10-VI-50 : 10 h. : 502.000
12-VI-50 : 10 h. : 536.000
14-VI-50 : 10 h. : 556.000
16-VI-50 : 10 h. : 500.000

DATES DES EXAMENS	NOMBRE DE MÉGAC. pour 1.000 000 de cell. nucl.	MÉGACARYOBLASTES	PROMÉGAC.	MÉGAC. GRANUL.	PROMÉGAC. à form. plaquett.	MÉGAC. MURS à form. plaquett.	NOYAUX NUS
		o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	
19- V-50	600	»	16	60	4	20	38
31- V-50	600	»	20	42	2	36	36
1-VI-50	510	»	14	38	8	40	52
3-VI-50	730	»	8	30	10	52	70
6-VI-50	820	»	8	54	4	34	84
9-VI-50	790	»	10	66	»	24	42

Dans ce cas aussi, nous observons une thrombocytose post-opératoire qui commence très tôt : une heure après splénectomie, l'augmentation du nombre des plaquettes est déjà très nette. Cette thrombocytose augmente progressive-

ment pour atteindre un maximum élevé le quatrième jour et ensuite décroît progressivement, de telle sorte que nous retrouvons un taux normal le dixième jour.

Le mégacaryogramme est également caractéristique : forte augmentation du nombre des mégacaryocytes à formations plaquettaires trois jours après splénectomie, c'est-à-dire la veille du maximum plaquettaire — et hausse progressive du pourcentage des noyaux nus avec un maximum qui est rencontré après la thrombocytose maxima.



Lapin n° 12. — ——— plaquettes.
— — — mégacaryocytes à formations plaquettaires.
——— noyaux nus.

Lapin n° 13. —

Ces derniers temps, le 25 octobre 1951, nous avons pris un autre lapin pour servir de contrôle à cette série d'expériences.

Chez ce lapin, nous avons fait une laparotomie et pour nous mettre le plus près possible des conditions dans lesquelles nous nous trouvions lorsque nous faisions nos splénectomies, nous lui avons retiré un peu de sang en ponctionnant un des vaisseaux spléniques. Nous nous trouvions donc avoir réalisé à peu près le même « shock » opératoire que chez les onze lapins précédents : anesthésie, traumatisme et hémorragie; mais la rate ne fut pas enlevée.

Voici nos résultats :

Avant l'expérience, les numérations de contrôle ont donné une moyenne de 535.000 plaquettes.

25X-51 : 11 h. : 534.000
12 h. : laparotomie + hémorragie.
14 h. : 540.000
16 h. : 520.000
18 h. : 530.000
26-X-51 : 10 h. : 560.000
12 h. : 550.000
15 h. : 500.000
18 h. : 520.000
27-X-51 : 10 h. : 510.000
12 h. : 510.000
15 h. : 500.000
18 h. : 508.000

DATES DES EXAMENS	NOMBRE DE MÉGAC. pour 1.000.000 de cell. nucl.	MÉGACARYOBLASTES	PROMÉGAC.	MÉGACA. GRANUL.	PROMÉGAC. a form. plaquett.	MÉGAC. MURS à fo m. plaquett.	NOYAUX NUS
		o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	
25-X-51 avant expérience	810	2	8	68	2	20	33
après expérience	900	»	12	64	4	20	36
26-X-51	850	»	10	66	6	18	40
27-X-51	790	4	10	62	4	20	30

Un simple coup d'œil suffit pour voir que cette expérience a été concluante. Il est évident, en effet, qu'on ne remarque aucune thrombocytose, au contraire, on pourrait plutôt croire que le nombre des plaquettes aurait une petite tendance à diminuer, le deuxième jour, après la laparotomie.

De même, les mégacaryogrammes ne nous montrent aucun changement.

Chapitre IX.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

1° Chez sept lapins (2-3-4-9-10-11-12), nous avons observé une thrombocytose commençant aussitôt après la splénectomie : thrombocytose importante avec maximum entre le deuxième et le neuvième jour, et retour des thrombocytes à la normale entre le dixième et le vingt-cinquième jour.

a) Chez cinq de ceux-ci (2-3-4-9-12), nous avons remarqué une concordance assez nette entre l'augmentation du taux des plaquettes d'une part et l'augmentation du pourcentage des mégacaryocytes à formations plaquettaires et des noyaux nus d'autre part.

b) Chez les deux autres (10-11), cette concordance apparaît moins nettement, en ce sens que l'ascension du nombre des mégacaryocytes à formations plaquettaires n'est pas immédiatement suivie d'une hausse plaquettaire.

Cependant, on peut voir que, lorsque le maximum de cette hausse se produit, le nombre des mégacaryocytes à formations plaquettaires est encore très au-dessus du chiffre normal.

2° Chez deux lapins (5-6), la splénectomie a également entraîné une thrombocytose, mais celle-ci fut plus longue à s'installer :

a) Chez le lapin n° 5, on observe même une chute des plaquettes dans les jours qui suivent l'opération et la thrombocytose ne commence que le quatrième jour et est moins importante.

b) Chez le lapin n° 6, on ne note pas de baisse plaquettaire aussitôt après la splénectomie, mais une thrombocytose lente et progressive.

Chez les deux, on peut voir que les mégacaryocytes à formations plaquettaires sont à un taux assez élevé lorsque se produisent les maxima de la hausse thrombocytaire.

3° Chez les lapins 7 et 8, notons que la ligature de l'artère splénique a bien produit une nette augmentation des mégacaryocytes à formations plaquettaires mais que son action sur les plaquettes semble faible, puisque, dans ces deux cas, elle n'a entraîné qu'une augmentation minime du taux plaquettaire.

4° Enfin, le lapin n° 13, lapin chez lequel on ne pratiqua qu'une laparotomie, nous donne un résultat entièrement négatif : pas de thrombocytose ni de changement dans les mégacaryogrammes.

DEUXIEME PARTIE

EXTRAITS SPLÉNIQUES ET THROMBOPÉNIE EXPÉRIMENTALE

Chapitre Premier.

TRAVAUX ANTÉRIEURS

Nous avons vu, dans la première partie de ce travail, que certains auteurs (page 22) pensent que le purpura thrombopénique idiopathique est, au moins en partie, le résultat de l'action d'une substance élaborée par la rate.

Franck, en 1916, émit l'hypothèse que la rate exerçait une « influence myélotoxique » diminuant la fonction des plaquettes sanguines. Cette théorie a été très longtemps acceptée. En 1916, Minot la modifia en suggérant que l'agent délétère pouvait agir sur les plaquettes, sur les mégacaryocytes ou sur la moelle dans son ensemble.

Quelques essais ont été faits pour isoler cette *toxine* élaborée par une rate de purpura thrombopénique.

En 1933, Torrioli et Puddu observent, dans la rate de malades atteints de purpura, une substance toxique pour les mégacaryocytes dans des cultures *in vitro* de moelle osseuse de cobayes. Puis avec Galéazzi, Torrioli trouva que la rate normale contenait un principe semblable, mais moins actif; et plus tard, que le même principe existait dans le foie, les poumons, les muscles rouges, les ganglions lymphatiques et l'épiploon. Suivant le pourcentage des mégacaryocytes détériorés dans la culture, chaque organe ou tissu normal se montra posséder un degré différent d'activité; et les auteurs émirent l'hypothèse que ces degrés variés d'activité étaient en rapport avec la proportion du contenu en tissu réticulo-endothélial des différents organes

et tissus examinés.

En même temps, Torrioli et Puddu montrèrent que le sérum sanguin de la veine splénique de sujets atteints de maladie de Werlhof contenait le principe toxique en forte concentration tandis que le sérum sanguin de l'artère splénique était presque entièrement dépourvu de ce principe.

Torrioli et Pusic, par la suite, notèrent qu'un extrait aqueux, libre de protéine, d'une rate normale, injecté par voie intra-veineuse à des lapins, diminuait fortement le nombre des plaquettes du sang périphérique.

En variant, selon une échelle donnée, les doses d'extrait dans la culture de la moelle osseuse, Torriolli et Belleli furent capables, en dernier lieu, de prouver que de hautes doses d'extrait détérioraient les mégacaryocytes tandis que de plus petites doses, non seulement ne les détérioraient pas, mais au contraire les stimulaient si bien que quelquefois ils prenaient un aspect semblable à celui qui est propre à la genèse des plaquettes.

Ainsi, Torrioli et ses collaborateurs pensent que ce principe, élaboré par les principaux centres du tissu réticulo-endothélial, semble être en excès dans la maladie de Werlhof et avoir des chances de retourner à la normale au moyen de la splénectomie.

En 1938, Troland et Lee expérimentèrent sur des lapins avec des extraits acétoniques de rates purpuriques.

Nous rapportons leurs résultats car ceux-ci sont très significatifs :

1° Une injection de 20 cc. d'extrait dans la veine marginale d'un lapin fit baisser le nombre des plaquettes de 620.000 à 58.000 en huit heures; six heures plus tard, le nombre était retourné à 610.000.

2° Une injection de 3 cc. d'extrait entraîna, en vingt-quatre heures, une chute de 640.000 à 80.000 et retour à la normale, huit heures après la baisse maxima.

3° Une injection de 5 cc. d'extrait fit baisser les plaquettes de 580.000 à 70.000 au bout de dix heures et, en faisant trois injections additionnelles de 5 cc. chaque fois que le nombre des plaquettes commençait à s'élever, les auteurs ont maintenu, pendant neuf jours, le taux des thrombocytes à un niveau inférieur à 300.000.

4° Une injection de 8 cc. d'extrait porté à ébullition pendant trois minutes causa une baisse des plaquettes de 580.000 à 147.000 en douze heures. Cette dernière expérience montra aux auteurs que leur substance, qu'ils nommèrent « *trombocytopen* », était en partie *thermostable* et leur fit suggérer que sa nature serait celle d'une *protéine*.

De tels résultats furent obtenus avec des extraits provenant de trois rates différentes mais toutes de nature purpurique. Par contre, Troland et Lee, faisant des expériences de contrôle avec des extraits de glande thyroïde d'utérus, n'obtinrent pas, chez le lapin, de baisse du nombre des plaquettes.

De même, ils employèrent quatre extraits préparés, le premier avec une rate de maladie de Banti, le deuxième avec une rate d'ictère hémolytique, le troisième avec une rate provenant d'un malade qui mourut de cause cardiaque et le quatrième avec une rate enlevée pour blessure par coup de couteau. Aucun de ces extraits n'entraîna une chute appréciable des plaquettes, puisque le plus grand écart observé fut de 37.000.

Le résultat expérimental obtenu avec la rate de maladie de Banti semble être en contradiction avec l'examen pratiqué par Martin au cours d'un tel syndrome : diminution des plaquettes, augmentation des mégacaryocytes, très forte diminution des formations plaquettaires.

En 1939, Tocantins prépara des extraits spléniques en employant la méthode signalée par Troland et Lee. Pour ces extraits, il prit trois rates purpuriques, une rate de malade atteint de cirrhose portale et deux rates de maladie

de Banti. Avec aucun de ces extraits, Tocantins ne réussit à provoquer, chez le lapin, un changement important du nombre des plaquettes.

De même, à peu près à la même époque, Pohle et Meyer rapportent qu'ils furent incapables de confirmer les résultats de Troland et Lee.

Plus tard, Hobson et Witts, en 1940, obtiennent une chute du nombre des thrombocytes par injection d'extrait d'une rate provenant d'un malade atteint de purpura thrombocytopénique, alors qu'avec des extraits de rate normale, les auteurs n'obtiennent qu'une baisse minime qui se trouve dans la marge d'erreur des numérations.

Lee reprit ses travaux avec Otenasek. Une préparation de « *thrombocytopen* », à partir d'une rate de malade atteint de purpura thrombopénique idiopathique, causa une réduction du nombre des plaquettes chez les lapins. Dans quelques cas, une thrombocytose marquée faisait suite et, dans plusieurs expériences, un grand nombre de mégacaryocytes pouvait être trouvé dans la rate des animaux étudiés.

Quatre rates normales, employées comme contrôles, n'eurent aucun effet sur le nombre des plaquettes.

De plus, Otenasek et Lee remarquèrent que la puissance d'une solution aqueuse de « *thrombocytopen* » diminuait avec le temps.

Ces auteurs ne s'expliquent pas l'insuccès de beaucoup de chercheurs qui ne peuvent confirmer leurs résultats. Mais ils font remarquer que les rates utilisées par ces chercheurs étaient plus lourdes que les leurs. Ils se demandent alors s'il n'y aurait pas plusieurs formes de purpura thrombocytopénique idiopathique en rapport avec la grosseur de la rate et la présence ou l'absence d'une substance extractible détruisant les plaquettes.

En 1941, Colmer et Mersheimer ont voulu essayer de confirmer les résultats de Troland et Lee. Ils firent dix-

sept essais avec des extraits de rates purpuriques.

Deux lapins donnèrent des réactions fortement positives, enregistrant une diminution définitive et importante du taux plaquettaire. Mais les quinze autres lapins donnèrent des résultats qui, de l'opinion de Colmer et Mersheimer, sont négatifs bien que, quelquefois, il y eût de légères chutes transitoires, et même dans plusieurs exemples, les plaquettes sanguines augmentèrent plutôt qu'elles ne diminuèrent.

Deux lapins ont reçu une injection d'extrait préparé avec des rates enlevées pour cause inconnue : les auteurs ne notèrent aucune activité apparente.

Ainsi donc, Colmer et Mersheimer concluent qu'ils sont incapables de montrer, d'une manière constante, l'existence d'une substance réductrice des plaquettes dans les extraits acétoniques de rates de malades atteints de maladie de Werlhof.

Rose et Boyer ont pu confirmer les résultats de Troland et Lee : ils obtinrent une forte diminution du taux thrombocytaire avec des extraits de rates de malades atteints de purpura thrombocytopénique idiopathique, alors qu'avec des extraits de contrôle ils n'obtinrent pas de chute appréciable des plaquettes.

Comme Troland et Lee, Rose et Boyer ne peuvent rien trouver pour expliquer pourquoi quelques chercheurs ont trouvé le « thrombocytopen » alors que beaucoup d'autres ne l'ont pas trouvé. « La technique employée par les différents auteurs est, disent-ils, trop semblable pour permettre quelque explication à ce sujet. »

Uilhem, en 1942, travailla également la question. Au début, il fit ses expériences sur des lapins, mais il les rejeta ensuite pour les remplacer par des rats parce que, dit-il, « les numérations de contrôle furent plus constantes et les animaux plus disponibles ».

« Les résultats de cette étude, rapporte l'auteur, ne démontrent pas clairement et ne désavouent pas complète-

ment l'existence d'une substance thrombocytolytique — le *thrombocytopen* — dans des extraits de rates provenant de malades atteints de pupura hémorragique idiopathique ».

Il prépara des extraits avec treize rates purpuriques. Les extraits de deux de ces rates entraînèrent une chute considérable des plaquettes. Les extraits de trois autres rates produisirent une modification modérée, tandis que les huit autres extraits ne donnèrent aucune réponse.

D'autre part, il fit des extraits avec cinq rates provenant de malades atteints d'ictère hémolytique : un seul de ces extraits diminua apparemment le nombre des plaquettes.

Uilhem signale que la diminution du nombre des plaquettes et l'état léthargique des animaux après l'injection, lui firent penser *à la présence d'un mécanisme anaphylactique ou à une réaction histaminique*, puisque les symptômes apparurent rapidement après l'administration de l'extrait et disparurent en quelques heures. Cet auteur ne pense pas que cette réponse anaphylactique soit de nature proténinique puisque l'acétone semble enlever toutes les protéines. Mais il ajoute que les extraits étaient impurs et que la fraction lipoïdique pouvait contenir des substances produisant l'effet anaphylactique.

Cronkite, de même, parvient à confirmer la présence d'une substance thrombocytolytique dans une rate de purpura thrombopénique idiopathique. L'injection intra-veineuse, à deux lapins, de 20 cc. d'extrait correspondant à 28 grammes de rate provoque une diminution du nombre des plaquettes qui passe de 560.000 à 110.000 au bout de quarante heures pour redevenir normal soixante heures après l'injection.

L'auteur continue ses travaux avec une rate non seulement purpurique, mais atteinte également de tuberculose : chez un premier lapin, soixante-dix heures après l'injection, le nombre des thrombocytes tomba de 270.000 à 90.000; chez un deuxième lapin, tout d'abord les plaquettes montèrent de 460.000 à 740.000, puis tombèrent à 200.000 soixan-

te-huit heures après l'injection.

Cronkite estime que cette expérience n'est pas convaincante pour mettre en évidence le « *trombocytopen* », car les variations du taux plaquettaire ne sont pas assez élevées.

Il fit ensuite une nouvelle série d'expériences avec l'extrait d'une rate provenant d'une malade atteinte de neutropénie maligne chronique. Deux lapins donnèrent des résultats semblables : petite diminution du nombre des plaquettes atteignant 200.000. Par contre, un troisième lapin donna une réponse tout à fait différente : d'abord, dans les quinze heures suivant l'injection, il y eut une brève élévation de 440.000 à 640.000, puis cinq heures plus tard, les plaquettes diminuèrent brusquement jusqu'à 40.000. Cette baisse se maintint plus longtemps que dans tout autre exemple et les plaquettes ne retournèrent à la normale que soixante-cinq heures après l'injection.

Cronkite conclut donc à la présence, dans cette rate de neutropénie, d'un facteur diminuant le nombre des plaquettes sanguines, bien que la malade avant splénectomie montrât une thrombocytose plutôt qu'une thrombopénie.

L'auteur termina enfin en faisant une expérience de contrôle avec une rate qui avait été enlevée pour éclatement au cours d'un accident. L'injection de l'extrait d'une telle rate n'entraîna aucune modification du taux thrombocytaire.

Nous ne pouvons pas rapporter en détail les résultats de tous les auteurs et nous nous contenterons de signaler encore que Paul a trouvé le « *thrombocytopen* » dans la rate de certains cas de purpura hémorragique ainsi que Major et Weber, ces derniers auteurs ne l'ont pas trouvé dans la rate normale, ni dans la rate d'ictère hémolytique, ni dans la rate de leucémie, ni dans la rate de maladie de Banti. D'autre part, Hodge et Strong, puis Moore se rangent parmi les chercheurs qui, comme Tocantins, ont été incapables d'obtenir une thrombopénie expérimentale par injection

d'extraits de rates provenant de cas de purpura hémorragique.

Avant de terminer cette revue de la littérature, que le lecteur nous permette de résumer brièvement les travaux de Moolten. Cet auteur, en effet, fit des études détaillées sur les facteurs extractibles de la rate et d'autres organes, facteurs ayant une influence sur le nombre des plaquettes. Sans entrer dans le détail des expériences compliquées entreprises par Moolten, nous nous sommes cru obligé de rapporter ses résultats.

D'après cet auteur, il apparaît justifié que la rate joue un double contrôle sur le taux de distribution des plaquettes dans le sang périphérique.

« Le *thrombocytopène*, lipoïde diminuant les plaquettes et le *thrombocytosine*, lipoïde augmentant les plaquettes, existent dans la rate en quantité égale et peuvent être isolés sous une forme relativement concentrée, absorbée sur du cholestérol à la suite d'une cristallisation de ce dernier à partir des extraits bruts, préalablement émulsionnés, puis dissouts dans l'alcool méthylique absolu. Dans le purpura hémorragique, la rate peut montrer une vacuolisation lipoïdique des cellules hyperplasiques du réticulum et le *thrombocytopène* peut être extrait en grande quantité. Le *thrombocytosine* est apparemment emmagasiné dans le tissu adipeux sous-cutané et sa mobilisation à partir des cellules graisseuses traumatisées peut, peut-être, expliquer les élévations du nombre des plaquettes après l'opération chirurgicale. »

L'auteur signale aussi que les deux facteurs sont présents dans le jaune d'œuf, le *thrombocytosine* étant dominant et actif par voie buccale. Il a émis l'hypothèse que la rate contrôle le niveau des plaquettes du sang à la fois *par la production de thrombocytopène* et aussi, en même temps que d'autres éléments du système réticulo-endothélial, *par inactivation du thrombocytosine* absorbé par le régime. Il ajoute enfin que le *titrage urinaire* de ces deux facteurs

peut indiquer, dans une certaine mesure, l'état de la fonction splénique.

Chapitre II.

RÉSULTATS PERSONNELS

Comme la plupart des chercheurs que nous venons de passer en revue, nous aurions voulu répéter les expériences de Troland et Lee, mais il ne nous a pas été possible de nous procurer des rates provenant de malades atteints de purpura thrombopénique, et nous avons dû nous borner à faire nos expériences avec des rates normales. Nous avons employé des rates de bœuf.

Celles-ci ont été prélevées aseptiquement et préparées selon la méthode de Troland et Lee que nous rapportons ici :

Après avoir enlevé la capsule fibreuse, nous avons broyé la rate jusqu'à la réduire complètement en bouillie. Ce matériel fut placé dans un bocal contenant un volume d'acétone réactif égal à deux fois le volume de la rate. Le bocal fut fermé hermétiquement et on le secoua de temps en temps, pendant plusieurs jours. Au bout de quinze jours, le liquide surnageant fut filtré et l'acétone fut distillée. On obtint un résidu brunâtre qui fut repris par 500 cc. d'eau distillée. Cette solution fut de nouveau filtrée et le filtrat, d'un brun jaunâtre et clair, fut conservé à la glacière en petits flacons de 20 cc.

Notre animal d'expérience fut le lapin.

Quatre lapins reçurent des injections de l'*extrait de rate.*

Sept lapins furent d'abord *splénectomisés* et reçurent ensuite une ou plusieurs injections d'*extrait de rate.*

Enfin, *un* lapin reçut des injections d'un *extrait de foie* que nous avons préparé, un peu plus tard, de la même manière que l'extrait de rate.

Ici aussi, nous avons fait, pour chaque lapin, une série de numérations de plaquettes avant l'expérience afin d'éta-

blir une moyenne de leur taux plaquettaire.

Lapin n° 14. —

Le nombre moyen des plaquettes chez ce lapin était de 529.000.

Une heure avant l'injection, ce nombre était à 508.000.

Le lapin reçut par voie intra-veineuse, une dose de 10 cc. d'extrait splénique :

1 h. après cette injection, on trouvait 300.000 plaquettes.
2 h. » » » 252.000 »
3 h. » » » 204.000 »
4 h. » » » 442.000 »
5 h. » » » 530.000 »

On voit donc qu'il y a une baisse maxima au bout de trois heures et celle-ci s'est manifestée par une diminution du nombre des thrombocytes de 304.000. Or, dans les numérations de contrôle la plus grande variation observée fut de 100.000. On se trouve donc en dehors de la marge d'erreur et on peut dire que l'injection d'extrait de rate a entraîné une thrombocytopénie.

DATES DES EXAMENS	NOMBRE DE MÉGAC. pour 1.000.000 de cell. nucl.	MÉGACARYOBLASTES	PROMÉGAC.	MÉGAC. GRANUL.	PROMÉGAC. à form. plaquett.	MÉGAC. MURS à form. plaquett.	NOYAUX NUS
		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	
6-VII-50 avant inject.	810	2	8	58	8	24	32
12-VII-50 1 h. après injection	800	»	8	64	4	24	30
3 h. après injection	850	»	12	70	6	12	32
5 h. après injection	750	2	14	62	2	20	50

D'après l'étude des mégacaryogrammes, on voit une diminution des mégacaryocytes à formations plaquettaires qui passent de 32 à 18 %, diminution coïncidant avec la

baisse maxima plaquettaire, trois heures après l'injection.

De plus, on note également une augmentation des noyaux nus cinq heures après l'injection de l'extrait, c'est-à-dire au moment où les plaquettes se sont élevées de 204.000 à 530.000.

Lapin n° 15. —

Taux moyen des plaquettes avant injection de l'extrait : 493.000, avec 168.000 comme plus grande variation normale.

On fit une injection de 10 cc. d'extrait.

Les numérations donnèrent les résultats suivants :

1 heure avant l'injection : 560.000
1 heure après l'injection : 344.000
2 » » » 196.000
3 » » » 204.000
4 » » » 344.000
5 » » » 586.000

Nous avons donc des résultats à peu près identiques à ceux du cas précédent. Notons pourtant que la thrombopénie a été plus importante et plus rapide, puisque le maximum a été atteint au bout de deux heures.

L'étude des mégacaryogrammes est résumée dans le tableau suivant :

DATES DES EXAMENS	NOMBRE DE MÉGAC. pour 1.000.000 de cell. nucl.	MÉGACA RYOBLASTES	PROMÉGAC.	MÉGACA. GRANUL.	PROMÉGAC. à form. plaquett.	MÉGAC. MURS à fo rm. plaquett.	NOYAUX NUS
		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	
6-VII-50 avant injection	830	»	12	64	2	22	29
12-VII-50 2 h. après inject.	700	»	8	72	»	20	26
5 h. après inject.	810	»	8	70	2	20	39

Ici, pas de modification du nombre des mégacaryocytes

à formations plaquettaires : leur taux reste aux environs de 20 %. Par contre, légère augmentation du nombre des noyaux nus correspondant à la remontée du taux plaquettaire.

Lapin n° 16. —

Les numérations de contrôle ont donné comme chiffre moyen 557.000 et un écart maximum de 140.000

Avant l'injection, les plaquettes sont à 590.000.

1 heure après : 544.000
2 » » 268.000
3 » » 384.000
4 » » 620.000
5 » » 534.000

Ici encore nous notons une diminution des thrombocytes bien en dehors de la marge d'erreur et cette diminution est maxima deux heures après l'injection de l'extrait.

La lecture des frottis de moelle osseuse a permis d'établir le tableau suivant :

DATES DES EXAMENS	NOMBRE DE MÉGAC. pour 1.000.000 de cell. nucl.	MÉGACARYOBLASTES	PROMÉGAC.	MÉGAC. GRANUL.	PROMÉGAC. a form. plaquett.	MÉGAC. MURS a fo m. plaquett.	NOYAUX NUS
		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	
6-VII-50 avant injection	760	»	6	60	10	24	36
18-VII-50 2 h. après inject.	900	»	4	66	6	24	31
5 h. après inject.	790	2	6	66	2	24	55

Chez ce troisième lapin, l'ensemble des mégacaryogrammes peut faire penser à une légère influence de l'extrait splénique sur le nombre des mégacaryocytes à formations plaquettaires qui passent successivement de 34 % à 30 %, puis à 26 %. On peut même noter, semble-t-il, une légère

augmentation du nombre total des mégacaryocytes, deux heures après l'injection.

Le pourcentage des noyaux nus est sensiblement augmenté ici encore quand l'extrait ne fait plus sentir son action sur les plaquettes sanguines.

Lapin n° 17. —

Moyenne du nombre des thrombocytes : 506.000 et écart maximum de 192.000.

Injection de 10 cc. d'extrait.

1 heure avant l'injection : 572.000 plaquettes.
1 heure après l'injection : 324.000 »
2 » » » 224.000 »
3 » » » 336.000 »
4 » » » 402.000 »
5 » » » 488.000 »

La conclusion est la même que pour le cas précédent.

DATES DES EXAMENS	NOMBRE DE MÉGAC. pour 1.000.000 de cell. nucl.	MÉGACA RYOBLASTES	PROMÉGAC.	MÉGACA. GRANUL.	PROMÉGAC. a form. plaquett.	MÉGAC. MURS a fo m. plaquett.	NOYAUX NUS
		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	
13-VII-50 avant injection	640	4	14	50	6	26	24
18-VII-50 2 h. après inject.	720	2	14	50	10	24	28
5 h. après inject.	700	»	16	54	10	20	36

Pas de modification importante du nombre des mégacaryocytes à formations plaquettaires; ou plutôt, on remarque une *discordance* : en effet, ceux-ci atteignent un pourcentage plus élevé quand les plaquettes ont atteint leur minimum et, au contraire, lorsque celles-ci se retrouvent à un taux normal, les mégacaryocytes à formations plaquettaires ont diminué.

Peu de changement pour les noyaux nus.

Cette série d'expériences nous permettait donc de conclure à l'existence, dans une rate normale, d'une substance douée d'une activité thrombocytolytique.

Nous avons alors entrepris une nouvelle série d'expériences pour voir si cette substance entraverait la thrombocytose que l'on observe après splénectomie.

Voici comment se déroula la marche de notre expérimentation : toujours un certain nombre de numérations de contrôle auparavant; puis, le jour de l'expérience, une numération de plaquettes avant la splénectomie. On procédait ensuite à la splénectomie et à des numérations toutes les deux heures jusqu'au moment de l'injection de l'extrait et enfin de nouvelles numérations toutes les heures.

Lapin n° 18. —

Nombre moyen des plaquettes : 573.000.

1 heure avant splénectomie : 586.000
2 heures après splénectomie : 604.000
4 » » » 802.000

Aussitôt après cette dernière numération, on fait une injection intraveineuse de 10 cc. d'extrait.

1 heure après, le taux des plaquettes atteint 712.000
2 » » » » » 700.000
3 » » » » » 810.000
4 » » » » » 928.000

DATES DES EXAMENS	NOMBRE DE MÉGAC. pour 1.000.000 de cell. nucl.	MÉGACARYOBLASTES	PROMÉGAC.	MÉGACA. GRANUL.	PROMÉGAC. à form. plaquett.	MÉGAC. MURS à form. plaquett.	NOYAUX NUS
		o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	
13-VII-50 avant inject.	990	2	16	42	10	30	28
18-VII-50 4 h. après splénect.	720	2	18	36	12	32	56
4 h. après inject.	708	»	20	30	12	38	60

Lapin n° 19. —

Moyenne du taux thrombocytaire normal : 586.000
1 heure avant splénectomie : 590.000
2 heures après splénectomie : 604.000
4 » » » 690.000

A ce moment-là, injection de 10 cc. d'extrait.
1 heure après : 720.000
2 » » 700.000
3 » » 904.000
4 » » 1.210.000

DATES DES EXAMENS	NOMBRE DE MÉGAC. pour 1.000.000 de cell. nucl.	MÉGACARYOBLASTES	PROMÉGAC.	MÉGACA. GRANUL.	PROMÉGAC. à form. plaquett.	MÉGAC. MURS à form. plaquett.	NOYAUX NUS
		o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	
18-VII-50							
1 h. avant splénect.	820	»	12	48	4	36	20
4 h. après splénect.	740	»	12	44	4	40	22
4 h. après inject.	620	2	14	34	4	46	54

Dans ces deux cas, il semble bien difficile de tirer des conclusions.

En effet, nous avons vu, dans la première partie, que la thrombocytose, observée après splénectomie, apparaît au bout d'un temps variable : quelquefois se produisant lentement, d'autres fois apparaissant au contraire très rapidement après l'opération.

Si chez le premier lapin, la thrombocytose semblait avoir débuté au moment où nous avons injecté l'extrait, on ne peut pas en dire autant en ce qui concerne le deuxième lapin. Chez celui-ci, en effet, nous notons, quatre heures après la splénectomie, une augmentation de 100.000 du nombre des plaquettes; et une heure après l'injection de l'extrait, soit cinq heures après la splénectomie, cette augmentation est de 130.000 puisque les thrombocytes sont pas-

sés de 590.000 à 720.000. Mais que penser de ce chiffre de 720.000, cinq heures après splénectomie ? Indique-t-il une progression lente mais normale de la thrombocytose ou bien peut-il interpréter un ralentissement de celle-ci du fait de l'injection de l'extrait splénique ? Notons cependant que les numérations suivantes semblent nous permettre de conclure en faveur de la deuxième hypothèse. On peut penser, en effet, que l'action de la substance thrombocytolytique s'est terminée au bout de deux heures comme dans les cas de notre première série d'expériences et que l'arrêt de cette action se traduit par une reprise de la thrombocytose, puisque les deux dernières numérations nous donnent des chiffres nettement supérieurs.

Au contraire, chez le premier lapin, l'injection de l'extrait semble bien avoir freiné l'évolution de la thrombocytose, puisque celle-ci était déjà nette avant l'injection et qu'elle est repartie après arrêt de l'action thrombocytolytique.

De même, les mégacaryogrammes pratiqués chez ces lapins sont difficiles à interpréter. On note bien une ascension du nombre des mégacaryocytes à formations plaquettaires, mais cette augmentation, due à la splénectomie, aurait-elle été plus importante si ces lapins n'avaient pas reçu d'extrait splénique ? C'est bien ce qu'on devrait penser, si on se rappelle que, dans la première partie de notre travail, on trouvait, après splénectomie, une augmentation du nombre des mégacaryocytes à formations plaquettaires beaucoup plus sensible.

Le nombre total des mégacaryocytes réagit à la splénectomie : diminution dans les deux cas.

Les noyaux nus montrent une variation qui va toujours de pair avec celle des plaquettes.

Lapin n° 20. —

Chez ce lapin, l'injection fut faite seulement 2 heures après la splénectomie.

Au départ, nous avions un taux plaquettaire moyen de

526.000, et deux heures après splénectomie, les plaquettes étaient montées à 880.000.

On injecta 10 cc. d'extrait deux heures après la splénectomie,

1 heure	après	l'injection	:	920.000
2	»	»	»	880.000
3	»	»	»	868.000
5	»	»	»	962.000
7	»	»	»	980.000

Ici encore, il est difficile de juger.

Si, en effet, la thrombocytose apparaît nettement avant l'injection de l'extrait, elle semble se continuer sans interruption malgré cette injection. Là encore, le chiffre de 868.000 signifie-t-il un ralentissement de la thrombocytose, ou bien indique-t-il tout simplement un chiffre normal de la thrombocytose ? Ce chiffre de 868.000, trouvé trois heures après l'injection, aurait peut-être été le même s'il n'y avait pas eu d'injection. Nous nous rappelons, en effet, avoir vu, au cours de la première partie, que, entre deux taux plaquettaires progressivement croissants, on pouvait trouver un chiffre inférieur au précédent; par exemple : 900.000, 800.000 et 1.000.000.

Aucun critère ne nous permet donc d'affirmer ici la présence d'une substance thrombocytolytique.

Voyons maintenant les mégacaryogrammes de ce lapin :

DATES DES EXAMENS	NOMBRE DE MÉGAC. pour 1.000.000 de cell. nucl.	MÉGACARYOBLASTES	PROMÉGAC.	MÉGACA. GRANUL.	PROMÉGAC. à form. plaquett.	MÉGAC. MURS à form. plaquett.	NOYAUX NUS
		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	
18-VII-50 avant splénect.	680	»	6	58	6	30	26
19-VII-50 2 h. après splénect.	600	»	10	50	6	34	50
19-VII-50 3 h. après inject.	600	»	10	46	10	34	48

Nous constatons donc une augmentation du nombre des mégacaryocytes à formations plaquettaires, mais faible encore, *si bien qu'on peut penser que l'injection d'extrait splénique a freiné l'action de la splénectomie.*

Cette conclusion est donc contraire à celle que nous avons admise à la page précédente où l'étude des plaquettes ne nous a pas permis d'affirmer la présence d'une substance thrombocytolytique. Il faudrait donc admettre que cette substance aurait une double action : d'une part sur les plaquettes sanguines et d'autre part sur les mégacaryocytes de la moelle osseuse; et, de plus, que cette substance pourrait agir séparément sur l'un ou l'autre de ces éléments.

Ce cas isolé ne permet évidemment que des conclusions très hypothétiques.

Lapin n° 21. —

Dans ce cas-ci, nous avons procédé d'une autre façon : plusieurs injections d'extrait ont été faites à vingt-quatre heures d'intervalle.

Les numérations de contrôle ont donné une moyenne de 487.000.

1 heure avant splénectomie : 504.000

2 heures après splénectomie : 806.000

4 heures après splénectomie : 952.000, et on fait une injection de 5 cc. d'extrait.

Une heure après l'injection, on compte 984.000 plaquettes et, dès ce moment, bien que ce chiffre soit un peu supérieur au précédent, on a l'impression que la thrombocytose, qui augmentait régulièrement avant l'injection, soit maintenant paralysée dans sa progression. D'ailleurs, une heure plus tard, on trouve un chiffre encore plus bas : 924.000 et, ensuite, l'ascension des thrombocytes continue et nous avons des chiffres qui dépassent le million.

Le lendemain, vingt-quatre heures après l'injection, nous reprenons notre lapin. Notre surprise est grande de cons-

tater qu'une numération nous donne seulement 648.000 plaquettes. Notre extrait aurait-il eu une activité au bout de vingt-quatre heures ? activité que nous n'avions pas constatée jusqu'alors, puisque nous n'avions pas eu l'idée de faire des numérations si longtemps après l'injection. Et d'autre part, cette activité secondaire serait-elle plus importante que l'activité constatée dans les premières heures, car nous remarquons non seulement un arrêt de l'augmentation des plaquettes, mais aussi une importante diminution de celles-ci ?

Il nous fallait attendre d'autres résultats semblables pour confirmer ceux-ci.

En même temps que cette numération faite vingt-quatre heures après l'injection, nous avons fait une seconde injection de 5 cc. d'extrait et deux heures après, le taux plaquettaire était passé de 648.000 à 324.000. Nous pouvions donc dire que l'extrait splénique avait ici une nette influence sur les les plaquettes. Deux heures plus tard, nous avions 496.000 plaquettes.

De nouveau le lendemain, c'est-à-dire vingt-quatre heures après la deuxième injection, nous avons fait une numération et injecté une dose de 5 cc. d'extrait. La numération nous donna 868.000 plaquettes, donc un chiffre qui ne nous permettait pas de dire que l'extrait avait montré une activité au bout de vingt-quatre heures. Deux heures après la troisième injection, nous comptions 424.000 thrombocytes, donc nette diminution de ceux-ci, et une heure plus tard, nous en avions 536.000. Vingt-quatre heures après cette troisième injection, ils étaient au nombre de 702.000. L'action de la splénectomie se faisait donc toujours sentir très nettement et l'extrait, une fois de plus, se montrait sans activité au bout de vingt-quatre heures.

Une quatrième injection fut faite au lapin, toujours à la dose de 5 cc. Deux heures après, nous notions une très forte baisse des plaquettes sanguines, celles-ci étaient en effet à 258.000, puis à 390.000, une heure plus tard et à 520.000

une heure plus tard encore.

Voici le tableau résumant les différents mégacaryogrammes pratiqués chez ce lapin :

DATES DES EXAMENS	NOMBRE DE MÉGAC. pour 1.000.000 de cell. nucl.	MÉGACARYOBLASTES	PROMÉGAC.	MÉGAC. GRANUL.	PROMEGAC. a form. plaquett.	MEGAC. MURS a form. plaquett.	NOYAUX NUS
	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	
18-VII-50 avant splénect.	550	4	10	40	12	34	36
19-VII-50 4 h. après splénect.	540	2	18	24	10	46	44
19-VII-50 2 h. après 1re inject.	550	»	20	26	12	42	45
20-VII-50 24 h. après 1re inject.	600	»	16	30	10	44	40
21-VII-50 2 h. après 3me inject.	520	2	16	32	10	40	36
22-VII-50 2 h. après 4me inject.	500	»	16	36	8	40	37

Les mégacaryogrammes de ce lapin nous renseignent peut-être un peu mieux que les précédents. En effet, quatre heures après splénectomie, légère hausse des mégacaryocytes à formations plaquettaires, mais ensuite, légère diminution de ceux-ci notée après chaque injection d'extrait.

On peut donc conclure, dans ce cas, à la présence, dans l'extrait de rate, d'une substance thrombocytolytique dont l'activité s'accroît de plus en plus avec la répétition des injections.

Lapins nos 22, 23, 24. —

Chez ces trois lapins, nous avons opéré d'une façon identique et nous allons donner tous les résultats dans un même tableau pour pouvoir les discuter plus facilement.

Lapin N°	22	23	24
Taux plaquettaire moyen	507.000	572.000	642.000
1 h. avant splénect.	492.000	564.000	640.000
2 h. après splénect.	800.000	592.000	584.000
4 h. après splénect.	1.056.000	656.000	670.000
15 h. après splénect. 1ère injection	920.000 5 cc.	700.000 5 cc.	688.000 5 cc.
2 h. aprés 1ere injection	602.000	684.000	316.000
3 h. après 1ère injection	560.000	440.000	696.000
5 h. après 1ère injection	1.016.000	528.000	756.000
24 h. après 1ère injection 2ème injection	990.000 5 cc.	660.000 5 cc.	564.000 5 cc.
2 h. après 2ème injection	900.000	388.000	220.000
3 h. après 2ème injection	872.000	320.000	284.000
5 h. après 2ème injection	854.000	456.000	464.000
24 h. après 2eme injection 3ème injection	912.000 5 cc.	640.000 5 cc.	672.000 5 cc.
2 h. après 3eme injection	806.000	318.000	224.000
3 h. après 3ème injection	750.000	302.000	336.000
5 h. après 3eme injection	748.000	454.000	488.000

Nous avons fait trois injections d'extrait à vingt-quatre heures d'intervalle, mais la première injection fut faite, ici, quinze heures après la splénectomie.

Nous voyons que, chez les lapins n° 22 et n° 24, la première injection d'extrait splénique entraîne une nette diminution des plaquettes dès la deuxième heure et que cette thrombopénie est maxima à la troisième heure pour le n° 22, alors qu'au contraire, pour le n° 24, il y a, à ce moment-là, une brusque ascension des thrombocytes. Par contre, chez le lapin n° 23, il faut attendre la troisième heure pour voir apparaître l'influence de l'extrait.

Les deuxième et troisième injections, chez les lapins n° 23 et n° 24, montrent une activité très importante sur les plaquettes sanguines. Au contraire, il semble n'y avoir aucune influence de ces injections chez le lapin n° 22 : le nombre des plaquettes diminue progressivement et fait plutôt penser à un arrêt normal de la thrombocytose post-opératoire, comme nous l'avons observé dans certains cas de nos expériences de la première partie de ce travail.

Etudions maintenant les différents mégacaryogrammes.

Lapin n° 22. —

DATES DES EXAMENS	NOMBRE DE MÉGAC. pour 1.000.000 de cell. nucl.	MÉGACARYOBLASTES	PROMÉGAC.	MÉGACA. GRANUL.	PROMÉGAC. à form. plaquett.	MÉGAC. MURS à form. plaquett.	NOYAUX NUS
		o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	
3-IX-50 avant splénect.	930	»	8	60	6	26	20
6-IX-50 4 h. après splénect.	810	»	12	42	6	40	48
9-IX-50 5 h. après 3e inject.	750	»	14	40	6	40	33

On ne peut noter autre chose qu'un arrêt de la hausse des mégacaryocytes à formations plaquettaires après l'injection de l'extrait.

Lapin n° 23. —

DATES DES EXAMENS	NOMBRE DE MÉGAC. pour 1.000.000 de cell. nucl.	MÉGACARYOBLASTES	PROMÉGAC.	MÉGACA. GRANUL.	PROMÉGAC. à form. plaquett.	MÉGAC. MURS à form. plaquett.	NOYAUX NUS
		o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	
3-IX-50 avant splénect.	760	»	10	50	»	40	27
6-IX-50 4 h. après splénect.	750	2	10	40	4	44	30
9-IX-50 3 h. après 3e Inject.	840	2	8	48	2	42	29

Ici aussi, non seulement on remarque un arrêt mais également une diminution des mégacaryocytes à formations plaquettaires.

Lapin n° 24. —

DATES DES EXAMENS	NOMBRE DE MÉGAC. pour 1.000.000 de cell. nucl.	MÉGACARYOBLASTES	PROMÉGAC.	MÉGACA. GRANUL.	PROMÉGAC. à form. plaquett.	MÉGAC. MURS à form. plaquett.	NOYAUX NUS
		o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	
3-IX-50 avant splénect.	1.050	2	8	64	2	24	32
6-IX-50 4 h. après splénect.	900	»	10	60	6	24	30
9-IX-50 2 h. après 3e Inject.	860	»	14	42	8	36	30

Par contre, chez ce dernier lapin, l'augmentation notée après splénectomie continue encore après les injections de l'extrait, si bien qu'ici, cet extrait ne semble pas avoir eu d'action sur les mégacaryocytes.

Lapin n° 25. —

Ce lapin nous servit de contrôle : comme nous l'avons signalé plus haut, il reçut des injections d'un extrait de

foie de bœuf.

Avant de commencer l'expérimentation, les numérations de contrôle nous permirent d'établir le taux thrombocytaire moyen de ce lapin à 474.000.

Juste avant l'injection, le nombre des plaquettes était à 504.000. Une dose de 5 cc. d'extrait de foie fut inoculée au lapin par voie intra-veineuse, et on obtînt les résultats suivants.

1	heure	après	l'injection,	on trouve	492.000 plaquettes.
2	»	»	»	492.000	»
3	»	»	»	502.000	»
5	»	»	»	470.000	»
24	»	»	»	456.000	»

A ce moment-là, on pratique une deuxième injection de 5 cc.

1	heure	après	nous avons	504.000
2	»	»	»	496.000
3	»	»	»	526.000
5	»	»	»	478.000
24	»	»	»	500.000

Puis, on inocule de nouveau 5 cc. du même extrait.

1	heure	après :	422.000
2	»	»	502.000
3	»	»	474.000
5	»	»	488.000

Cette dernière expérience nous a paru concluante : *l'extrait de foie ne contenait pas de substance thrombocytolytique.*

Chapitre III

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Ainsi, dans notre série de douze expériences, nous avons obtenu, *en ce qui concerne la thrombopénie, huit résultats nettement positifs.* Il s'agit, en premier lieu, des quatre lapins (14-15-16-17) ayant reçu une seule injection de 10 cc. d'extrait acétonique de rate, sans avoir été splénectomisés auparavant; en second lieu, des trois lapins (22-23-24) ayant reçu trois injections de 5 cc. du même extrait à vingt-quatre heures d'intervalle, la première de ces injections ayant été faite quinze heures après la splénectomie; et enfin, le lapin (21) ayant eu quatre injections de 5 cc. dont la première deux heures après la splénectomie.

Ensuite, nous avons *trois résultats que nous considérons comme douteux :* les lapins (18-19-20) ayant été splénectomisés et ayant reçu une seule injection de 10 cc. d'extrait splénique, quatre heures après splénectomie pour les lapins 18 et 19, et deux heures après la splénectomie pour le lapin 20. Dans ces trois cas, nous n'avons pas pu bien séparer l'effet de la splénectomie et l'effet de l'extrait.

Enfin, le lapin 25, *ayant reçu trois injections* de 5 *cc. d'extrait acétonique de foie, à vingt-quatre heures d'intervalle, nous donne un résultat entièrement négatif.*

D'après les mégacaryogrammes, nous avons obtenu cinq résultats positifs : en effet, chez les lapins 14-16-20-21 et 23, les mégacaryocytes à formations plaquettaires semblent diminuer de nombre par action de l'extrait. *Trois résultats sont douteux :* chez les lapins 18-19 et 22, y a-t-il arrêt normal de l'augmentation des mégacaryocytes à formations plaquettaires ou bien ceux-ci sont-ils

arrêtés dans leur ascension par l'extrait. *Nous avons ensuite deux résultats entièrement négatifs :* pas d'action sur les mégacaryocytes à formations plaquettaires chez les lapins 15 et 24, alors qu'au contraire, l'action de l'extrait splénique sur les plaquettes est très sensible.

Enfin, nous avons trouvé un résultat tout à fait discordant : le lapin 17 montra une nette thrombopénie à la suite de l'injection de l'extrait mais, au même moment, les mégacaryocytes à formations plaquettaires se trouvaient augmentés et au contraire, ceux-ci diminuèrent alors que les plaquettes revenaient à leur taux normal.

Nous ne pouvons pas comparer nos résultats avec ceux des autres chercheurs qui ont opéré avec des rates provenant de malades atteints de purpura thrombopénique. Cependant, la plupart de ceux-ci signalent n'avoir obtenu aucune réponse avec des extraits de rates normales, leur ayant servi de contrôles.

Nous pouvons seulement confirmer les résultats des auteurs italiens Torrioli et Pusic qui ont trouvé que l'injection d'extrait de rate normale entraînait une forte diminution du nombre des plaquettes sanguines. Mais dans leur rapport, ces auteurs n'indiquent pas le détail de leurs travaux et nous ne savons pas si l'action thrombocytolytique se manifestait rapidement et très peu de temps comme nous-même l'avons trouvé, ou au contraire si celle-ci était plus longue à se produire et durait plus longtemps comme le rapportent les auteurs ayant travaillé avec des rates purpuriques.

D'autre part, aucun chercheur, à notre connaissance du moins, n'a encore établi la nature de cette substance thrombocytolytique que les Américains appellent « *thrombocytopen* ». Troland et Lée pensent qu'il s'agit d'une *protéïne* (page : 71); au contraire, Uilhem (page : 74 et Moolten (page : 76) l'identifient à un *lipoïde.*

Nous nous rangeons à l'avis de ces derniers, puisque

l'acétone a pour but d'extraire des lipides. Il serait bon, nous semble-t-il, que des chimistes s'intéressent à cette question pour étudier cette substance plus en détail afin de mieux en connaître la nature chimique.

De même, nous ne pouvons pas non plus élucider le mécanisme d'action de ce « thrombocytopen » :

1° Exerce-t-il son influence en agissant sur les mégacaryocytes de la moelle osseuse ? Nous avons rapporté (page : 65) que Torrioli et ses collaborateurs avaient trouvé que cette substance détériorait les mégacaryocytes d'une culture *in vitro* de moelle osseuse de cobayes. Nous pouvons nous ranger à l'avis de ces auteurs, car nous avons vu que, dans certains cas, le pourcentage des mégacaryocytes à formations plaquettaires se trouvait abaissé à la suite de l'injection de l'extrait splénique; celui-ci aurait donc, d'après nous, une action inhibitrice sur la mâturation des mégacaryocytes.

2° L'action de la substance thrombocytolytique se manifeste-t-elle en agissant directement sur la rate et en détruisant les plaquettes contenues dans celle-ci ? Dans certains cas également, nous pouvons envisager cette hypothèse. Nous avons vu, en effet, se développer une thrombopénie expérimentale sans que les mégacaryocytes à formations plaquettaires semblent être atteints.

CONCLUSIONS

I. Thrombocytose expérimentale

I. On peut dire, comme la plupart des auteurs, que la splénectomie, chez le lapin, entraîne une thrombocytose.

II. Dans la majorité des cas, cette thrombocytose est immédiate et élevée, avec un maximum entre le deuxième et le neuvième jour après la splénectomie.

Les thrombocytes reviennent à leur taux normal entre le dixième et le vingt-cinquième jour.

III. Cependant, nous avons par contre remarqué dans certains cas une thrombocytose plus longue à s'installer.

IV. Généralement, nous avons observé que la thrombocytose était fonction de la maturation des mégacaryocytes à formations plaquettaires : l'augmentation du pourcentage de ces éléments précédait, d'une manière plus ou moins nette, l'augmentation du taux des plaquettes sanguines.

V. De même, nous pouvons penser que les noyaux nus des mégacaryocytes proviennent, en grande partie, d'éléments arrivés à la fin de leur stade d'évolution : le maximum de la hausse plaquettaire était généralement suivi d'une augmentation sensible du nombre des noyaux nus.

VI. Enfin, la ligature de l'artère splénique a semblé avoir une influence seulement sur la maturation des mégacaryocytes.

VII. Un contrôle nous a montré que le traumatisme des tissus et l'hémorragie ne suffisent pas à provoquer une thrombocytose.

II. Thrombocytopénie expérimentale.

I. Nous confirmons les résultats des auteurs italiens Torrioli et Pusic : dans plus de la moitié des cas, en effet, nous avons noté que l'injection d'extrait de rate normale entraînait une forte diminution du nombre des plaquettes sanguines.

II. De même, nous avons également constaté que l'injection de l'extrait splénique (préparé avec une rate normale) possédait généralement une action inhibitrice sur la maturation des mégacaryocytes.

III. Cependant, nous n'avons pas toujours remarqué qu'il y avait concordance entre maturation des mégacaryocytes et genèse des plaquettes.

Cette constatation doit nous faire admettre que le « *thrombocytopène* » peut agir soit directement sur les thrombocytes de la rate, soit seulement sur leurs cellules souches : les mégacaryocytes de la moelle osseuse, soit sur ces deux éléments à la fois.

IV. Comme Uilhem et Moolten, nous identifions la substance thrombocytolytique à un lipoïde.

V. Un extrait de foie de bœuf, qui nous a servi de contrôle, ne semble pas contenir cette substance thrombocytolytique.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condiciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai mes enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Bordeaux le 16 Novembre 1951
Le Doyen,
G. PORTMANN.

Vu, bon a imprimer :
Le Président du Jury,
A. FONTAN.

Vu, et permis d'imprimer :
Bordeaux le 20 Novembre 1951,
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

Adams. — Postoperative thrombocytosis. *Arch. Int. Med.* 1944, vol. 73, n° 4, p. 329.

Allen. — Changes in the blood following operation. *Arch. Surg.* 1927, vol. 15, p. 254.

Backman et Hultgren. — Influence de l'intervention chirurgicale, en particulier de l'extirpation de la rate, sur la teneur du sang en thrombocytes. *Compt. rend. Soc. de Biol.* 1926, vol. 94, n° 1, p. 942.

Bedson. — The effect of splenectomy on the production of experimental purpura. *The Lancet* 1924, vol. 2, p. 1117.

Benhamou et Nouchy. — *Compt. rend. Soc. Biol.* 1932, vol. 109, p. 401.

Bessis et Burnstein. — Etude sur les thrombocytes au microscope électronique. *Rev. d'Hématol.* 1948, 3, n° 1, p. 48-69.

Boyer et Martin. — *München und Wochensch* 1935, vol. 82, p. 899.

Brill et Rosenthal. — Treatment by splenectomy of essential thrombocytopenia (purpura hemorrhagica). *Arch. Ind. Med.* 1923, vol. 32, n° 6, p. 939.

— The curative treatment by splenectomy of chronic thrombocytopenic purpura hemorrhagica, *Am. J. Med. Sc.* 1923, vol. 166, p. 503.

Brown et Elliott. — *J. A. M. A.* 1936, vol. 107, p. 1781.

Bryce. — Splenectomy and thrombosis, *The Lancet* 1932, vol. 2, p. 1423.

Bunting. — Blood-platelets and megacaryocytes reactions in the rabbit. *J. Exper. Med.* 1909, vol. 11, p. 541.

— Blood-platelets and megacaryocytes in Hodgkin's disease. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 1911, vol. 22, p. 114.

Burnstein et Bessis. — Etude sur la physiologie des thrombocytes, *Rev. d'Hématol.* 1948, 3, n° 1, p. 69-92.

Colmer et Mersheimer. — Relation of splenic extracts to etiology of essential thrombopenia. *Arch. Surg.* 1941, vol. 43, n° 2, p. 422.

Cramer et Bannerman. — *The Lancet* 1929, 1, p. 992.

Crawford. — *The Lancet* 1924, 2, p. 595.

Cronkite. — Further studies of platelet-reducing substance in splenic extracts. *Ann. Int. Med. J.* 1944, vol. 20, n° 1, p. 52.

Dameshek. — *Blood* 1946, vol. 1, p. 27.

Dameshek et Miller. — The megacaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura a form of hypersplenism. *Blood* 1946, 1, nº 1, p. 27-50.

Dawbarn, Earlam et Evans. — Relation of blood-platelets to thrombosis after parturition and pregnancy. *J. Path. and Bact.* 1928, vol. 31. p. 833.

Dreyfus et Soulier. — Diagnostic des purpuras thrombopéniques. *Rev. d'Hématol.* 1947, t. 2, nº 3, p. 305-334.

Evans. — Blood changes after splenectomy in splenic anemia, purpura hemorrhagica and acholuric jaundica, with special reference to platelets and coagulation. *J. Path. and Bact.* 1928, vol. 31, p. 815.

Evans et Fowler. — Effect of splenectomy and the operative procedures on platelets as determined volumetrically. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1934, vol. 32, p. 512.

Fisher. — Platelet count after splenectomy and other operations. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1931, vol. 29, p. 316.

Frank. — Die essentielle Thrombopenie. *Berl. klin. Wochnschr.* 1915, vol. 52, p. 454.

Galloway. — The blood-platelets after splenectomy. *The Lancet* 1931, vol. 2, p. 1235.

Gerlach. — *Centralbl. f. allgemeine path. Anat.* 1930, vol. 48, p. 81.

Hemmler. — L'effet de la splénectomie dans la thrombopénie essentielle.

Hess. — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 1917, vol. 14, p. 96.

Hobson et Witts. — Platelet-reducing extracts of the spleen, *Brit. Med. Journ.* 1940, vol. 1, p. 50.

Hodge et Strong. — The effect of splenic extracts of patients with thrombocytopenic purpura on the platelet count of rabbits. *Bull. Ayer. Clin. Lab.* 1939, vol. 3, p. 267.

Kaznelson. — Thrombolytische Purpura. *Ztschr. f. klin. Med.* 1919. vol. 87, p. 33.

Krumbhaar. — The changes produced in the blood picture by removal of the normal mammalian spleen. *Am. J. Med. Sc.* 1932, vol. 184, p. 215.

Lawrence et Knutti. — The bone marrow in idiopathic thrombopenic purpura. *Am. J. Med. Sc.* 1934, vol. 188, p. 37.

Liles. — Blood-platelets in rabbits following splenectomy and transplantation of spleen. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 1926, vol. 23, p. 489.

Limarzi et Schleicher. — Bone marrow in the active phase of essential thrombocytopenic purpura. *J. A. M. A.* 1939, 112, p. 879.

— The reaction of peripheral blood and bone marrow in chronic hemorrhage and in essential thrombopenic purpura. *J. A. M. A.* 1940, 114, p. 12-18.

Major et Weber. — Is there a platelet-reducing substance in thrombocytopenic purpura. ? *J. Lab. and Clin. Med.* 1939, 25, p. 10.

Martin P. — Etude des plaquettes et des mégacaryocytes dans divers syndromes hémorragiques. *Thèse Bordeaux* 1948-1949, n° 114.

Minot. — Diminished blood-platelets and marrow insuffisancy, a classification and differential diagnosis of purpura hemorrhagica, aplastic anemia and allied conditions. *Arch. Int.Med.* 1917, vol. 19 p. 1062.

Moolten. — Studies on extractable factors in the spleen and the organe sources which influence the blood-platelet count. *Journ. of the Mount Sinaï Hosp.* 1945, vol. 12, n° 3.

Moore. — Abstract of discussion on paper by Limarzi and Schleicher. The reaction of periferal blood and bone marrow in chronic hemorrhage and in essential thrombopenic purpura. *J. A. M. A.* 1940, 114, p. 12.

Nickerson et Sunderland. — The histopathology of idiopathic thrombocytopenic purpura hemorrhagica. *Am. Journ. of Pathol.* 1937, vol. 13, p. 463.

Otenasek et Lee. — Further observations on thrombocytopen. J. *Lab. and Clin. Med.* 1941, vol. 26, n° 8, p. 1266.

Paul. — The effect of splenic extracts from cases of essential thrombocytopenic purpura on platelets and hematopoïetic organs of rabbits. *Proc. Central Soc. Clin. Research* 1941, vol. 14, p. 55.

Pohle et Meyer. — Inability to demonstrate a platelet-reducing substance in a acetone extract of the splen from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Journ. Clin. Invest.* 1939, vol. 18, p. 478.

Potts et Pearl. — Platelet count and coagulation time of plasma and whole blood postoperatively. *Surg. Gynec. and Obst.* 1941, vol. 73, p. 492.

Quenu et Stoianovitch. *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir. Paris* 1929, vol. 55, p. 111.

Rees et Ecker. — An improved method for couting blood-platelets. *J. A. M. A.* 1923, vol. 80, n° 9, p. 621.

Revol. — Les mégacaryocytes. *Cours Supérieur d'Hématologie Paris (Leçon du 22 Octobre 1949).*

Revol et Morel. — Etude des mégacaryocytes et des plaquettes dans divers syndromes hémorragiques. Influence de la splénectomie et déductions concernant les indications de cette opération. *Le Sang* 1949, vol. 20, n° 1, p. 23.

Rivoire. — *Presse Médicale* 1930, vol. 38, p. 358.

Rose et Boyer. — Thrombocytopen : a cofirmatory report. *Journ. Clin. Invest.* 1941, vol. 20, p. 81.

Schiff. — *Jahrb. f. Kinderh.* 1932, vol. 137, p. 1.
— *Fortschr. d. Therap.* 1932, vol. 8, p. 167.

Schiff et Hirschberger. — Thrombocytosis produced by a hithert unknown substance, the "fat soluble T factor". *Am. J. Dis. Child.* 1937, vol. 53, p. 32.
— Uber den T factor. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 1937, vol. 150, p. 247.

Schmincke. — *Verhandl. deutsch. path. Gesellsch.* 1930, vol. 25. p. 50.

Seeliger. — *Klin. Wochenschr* 1924, vol. 3, p. 731.

Steinberg et Martin. — Permanent ablation of bone marrow in long bones of living rabbits. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 1946, vol. 63, n° 1.

Steiner et Gunn. — Effect of splenectomy and other surgical procedures upon circulating blood-platelets (rabbits). *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 1931, vol. 28, p. 1088.

Tocantins. — No platelet-destroying action in extracts of the spleen and urine of patients with chronic thrombopenic purpura. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 1939, vol. 42, p. 485.

Torrioli et Belleli. — Studi sulla biologica dei megacariocitii sopravviventi in vitro. VI : Azione di estratti di milza a concentrazioni scalari. *Policlinico* 1935, vol. 42, p. 214.

Torrioli et Galeazzi. — Studi sulla biologica dei megacariocitii sopravviventi in vitro. III : Azione di estratti di musculo e di fegato. *Policlinico* 1934, vol. 41, p. 647.
— IV : Azione di estratti di linfoghiandole. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim.* 1935, vol. 10, p. 124.

Torrioli et Puddu. — Studi sulla biologica dei megacarioctii sopravviventi in vitro. I. : Technica.
II. : Azione di estratti di milza.
Policlinico 1934, vol. 41, p. 285.
— V. : Azione del sangue venoso splenico.
Policlinico 1935, vol. 42, p. 129.
— Recent studies on the pathogenesis of Werlhof's disease.
J. A. M. A. 1938, vol. 3, n° 2, p. 1455.

Torrioli et Pusic. — Azione piastrinopenica elletiva di dosi massive di estratto splenico. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim.* 1934, vol. 9, n° 8, p. 662.

Troland et Lee. — A preliminary report on a platelet-reducing substance in the spleen of thrombopenic purpura. *Bull. Johns. Hopkins Hosp.* 1938, vol. 62, p. 85.

— Thrombocytopen. A substance in the extract from the spleen of patients with idiopathic thrombopenic purpura that reduces the number of blood-platelets. *J. A. M. A.* 1938, vol. 111, p. 221.

Tzanck et Soulier. — Etude de 114 cas de syndromes hémorragiques, *Rev. d'Hématol.* 1947, vol. 2, n° 4, p. 429-479.

Uilhein. — Effect of injection of tissus extracts on the number of blood-platelets. *Journ. Lab. and Clin. Med.* 1942, vol. 28, p. 157.

Valentine. — A study of three cases with special reference to changes in the megacaryocytes. *Am. Journ. Med. Sc.* 1947, vol. 214, n° 3, p. 260.

Verger P., Bentegeat J. et Martin P. — Etude des mégacaryocytes dans les purpuras thrombopéniques chez l'enfant. *Sem. des Hop.* 14 Janvier 1950.

Willi. — Uber den Ban und die Funktiun der Megakaryocyten und ihre Beziehungen zur thrombopenischen Purpura. *Foliae Haematol.* 1935, vol. 53, p. 426.

Wiseman, Doan et Wilson. — *J. A. M. A.* 1940, vol. 115, p. 8.

Wright. — Changes in the adhesiveness of blood-platelets following parturition and surgical operation, *J. Path. and Bact.* 1942, vol. 54, p. 879.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

Introduction 11
Myélogrammes et mégacaryogrammes chez des enfants normaux 13

PREMIERE PARTIE

Splénectomie et Thrombocytose Expérimentale

CHAPITRE PREMIER. — Mégacaryocytes et plaquettes 16
» II — Rate et plaquettes 18
» III — Splénectomie en clinique 20
» IV — Splénectomie expérimentale 26
» V — Facteur T. et B. A. L. : action sur les plaquettes 30
» VI — Techniques - Matériel 32
» VII — Résultats chez les lapins normaux 35
» VIII — Résultats après splénectomie 39
» IX — Interprétation des résultats 67

DEUXIEME PARTIE

Extraits Spléniques et Thrombopénie Expérimentale

CHAPITRE PREMIER. — Travaux antérieurs 69
» II — Résultats personnels 78
» III — Interprétation des résultats 94
Conclusions 97
Bibliographie 101

Dépôt légal effectué en 1951 (4me trimestre)

17828 — Imprimerie Duleau & Cie, Châteauneuf-sur-Charente. — 1951